УДК 616.12-008.46; 616-036.11; 616-053.9; 615.035.1; 612.176.2

MYOCARDIAL CYTOPROTECTION IN TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS OF AN OLDER AGE GROUP

Zotov Dmitry Dmitrievich, Sizov Alexey Viktorovich, Dzeranova Natalya Yakovlevna

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

Contact Information: Zotov Dmitry Dmitrievich — MD, associate professor of the department of faculty therapy named after professors V.A. Waldman. E-mail: ddzotov@mail.ru

SUMMARY. One of the relevant approaches to the medical treatment of coronary heart disease and heart failure is metabolic therapy, or myocardial cytoprotection, that is, the use of drugs that optimize the energy metabolism of myocardial cells. The most studied metabolic drug is trimetazidine, whose efficacy in the treatment of cardiovascular diseases has been proven in numerous multicenter studies and meta-analyzes, which allowed, in accordance with European and national recommendations for the diagnosis and treatment of coronary heart disease and heart failure, to include this drug among the recommended use for this pathology. It was shown that trimetazidine, used in combination with the classical "hemodynamic" drugs, significantly reduces the clinical severity of angina pectoris and heart failure, significantly increases exercise tolerance, and significantly reduces the doses of simultaneously prescribed medications, thereby reducing the severity of their side effects. All this is especially true when it comes to the treatment of polymorbid patients of the elderly and senile, for whom the safety of therapy is one of the main problems. In a number of studies carried out in recent years, the positive effect of trimetazidine on the prognosis and life expectancy of patients with cardiovascular disease has been proven. This opens up a new page in the study and practical use of this drug.

KEY WORDS: myocardial cytoprotection; coronary heart disease; heart failure; metabolic myocardial remodeling; exercise tolerance; effect on prognosis.

МИОКАРДИАЛЬНАЯ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

Зотов Дмитрий Дмитриевич, Сизов Алексей Викторович, Дзеранова Наталья Яковлевна

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Контактная информация: Зотов Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: ddzotov@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Одним из актуальных подходов к медикаментозной терапии ИБС и сердечной недостаточности является метаболическая терапия, или миокардиальная цитопротекция, то есть использование препаратов, оптимизирующих энергетический метаболизм миокардиальных клеток. Наиболее изученным метаболическим препаратом является на сегодня триметазидин, эффективность которого в лечении сердечно-сосудистых заболеваний доказана в многочисленных многоцентровых исследованиях и метаанализах, что позволило, в соответствии с европейскими и национальными рекомендациями по диагностике и лечению ИБС и ХСН, включить этот препарат в число рекомендуемых к использованию при данной патологии. Показано, что триметазидин, применяемый в комплексе с классическими «гемодинамическими» препаратами, существенно уменьшает клиническую тяжесть стенокардии и сердечной недостаточности, достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, позволяет значительно снизить дозы одновременно назначаемых медикаментов,

уменьшая тем самым выраженность их побочных эффектов. Все это особенно актуально, когда речь идет о лечении полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста, для которых проблема безопасности терапии является одной из основных. В ряде исследований, выполненных в последние годы, было доказано положительное влияние триметазидина на прогноз и продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Это открывает новую страницу в изучении и практическом применении этого препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокардиальная цитопротекция; ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность; метаболическое ремоделирование миокарда; толерантность к физической нагрузке; влияние на прогноз.

Сердечно-сосудистая патология на протяжении нескольких десятилетий остается основной медико-социальной проблемой в экономически развитых странах мира. Росту ее актуальности способствует процесс постепенного старения населения: ежегодно количество людей в возрасте старше 75 лет увеличивается на Земле на 2,4%. Именно в старших возрастных группах сердечно-сосудистая патология, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой среди лиц старше 70 лет достигает 80%, являются основной причиной заболеваемости, госпитализаций и смертности [1].

Клинические проявления ИБС и ХСН имеют у лиц старческого возраста ряд особенностей [4]: реже возникают классические приступы стенокардии напряжения, чаще регистрируются атипичные болевые эпизоды и безболевая ишемия миокарда; в связи с возрастным ограничением физической активности пациенты реже жалуются на одышку и сердцебиение, преобладают неспецифические жалобы на слабость, утомляемость, нарушения сна и аппетита, наблюдаются когнитивные и эмоциональные нарушения.

Для пожилых пациентов характерна полиморбидность, в связи с чем ИБС и ХСН обычно протекают на фоне сосудистых поражений головного мозга, сахарного диабета, бронхо-легочной и желудочно-кишечной патологии, нарушений функции почек и печени. Это накладывает отпечаток на фармакокинетику лекарственных препаратов, замедляя их метаболизм и выведение из организма, а стало быть — повышая вероятность побочных эффектов лекарственной терапии.

Современная стратегия лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями направлена на модификацию факторов риска, улучшение качества жизни и прогноза пациентов [6]. Медикаментозная терапия ИБС базируется прежде всего на использовании «классических» антиангинальных препаратов (бета-адреноблокаторов, нитратов, блокаторов медленных кальциевых каналов и т.п.). В лечении ХСН используются лекарственные средства, подавляющие гиперактивацию симпато-адреналовой (бета-блокаторы) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов), диуретики, инотропные препараты, а в самое последнее время — сакубитрил, подавляющий деградацию натрийуретических пептидов [5]. Все перечисленные группы препаратов обладают отчетливым гемодинамическим эффектом, то есть оказывают свой лечебный эффект, влияя на показатели центральной гемодинамики, АД и ЧСС.

Следует, однако, отметить, что использование всего арсенала перечисленных средств, равно как и все шире применяемых хирургических методов реваскуляризации миокарда, не всегда приводит к устойчивому положительному эффекту. Кроме того у лиц пожилого и старческого возраста назначение гемодинамических средств в адекватных дозах нередко влечет за собой побочные эффекты (гипотонию, брадикардию), что не позволяет обеспечить надлежащий контроль стенокардии и ХСН, применение же хирургических методов лечения зачастую невозможно из-за сопутствующих заболеваний и высокого риска интраоперационных осложнений. Перечисленные обстоятельства делают необходимым выбор для пациентов старшей возрастной группы таких терапевтических подходов, которые сочетали бы в себе достаточную клиническую эффективность и высокую безопасность. К таковым относится использование медикаментов, действующих на энергетический метаболизм миокардиальной клетки и получивших название метаболических препаратов, или миокардиальных цитопротекторов.

История использования метаболических препаратов насчитывает несколько десятиле-

тий. В 1962 г. Sodi-Pallares предложил использовать «поляризующую» глюкозо-инсулино-калиевую смесь [10], внутривенное введение которой при инфаркте миокарда и сердечных аритмиях должно было увеличивать поступление в миокардиальную клетку глюкозы и калия, улучшать метаболические процессы в ишемизированном миокарде. Впоследствии предпринимались многочисленные попытки использования «макроэргических субстратов» и их предшественников (АТФ, АМФ, фосфокреатинина, инозина), компонентов дыхательной цепи (цитохрома С), антиоксидантов. Клиническая эффективность этих медикаментов часто оказывалась весьма скромной.

Лишь в 90-х годах прошлого века сформировалась внятная концепция нарушений метаболизма миокарда при острой ишемии, а также в условиях развертывания ишемического каскада (с развитием явлений оглушенности и гибернации миокарда) и формирования ишемического ремоделирования сердца, что позволило вести более целенаправленный поиск эффективных метаболических препаратов.

Было показано, что функционирующий в условиях адекватного кровоснабжения миокард в состоянии покоя до 80% энергии получает за счет бета-окисления свободных жирных кислот (ЖК), а остальные 20% — за счет метаболизма глюкозы и лактата [18]. Такой путь энергообразования является оптимальным с точки зрения валового количества образующихся энергетических продуктов (АТФ и фосфокреатинина), но он весьма кислородозатратен. Синтез АТФ за счет окисления глюкозы менее производителен, но более экономичен с точки зрения потребности в кислороде: одна молекула кислорода, окисляя ЖК, позволяет получить 5,5 молекул АТФ, а в ходе аэробного гликолиза — 6,3 молекулы АТФ, что на 15% больше.

При физических нагрузках в здоровом сердце мобилизуются метаболические резервы: увеличивается поглощение и окисление глюкозы и лактата без изменения метаболизма ЖК до момента достижения аэробного порога, при превышении которого активизируется анаэробный гликолиз.

В условиях ишемии миокарда происходит снижение базального уровня окисления глюкозы и повышение использования ЖК, что в частности связано с подавлением метаболизма пирувата. Ишемизированный миокард прекращает потреблять и начинает продуцировать лактат, накопление которого в кардиомиоцитах ведет к ацидозу, что нарушает процесс утилизации энергии, высвобождающейся при распаде АТФ, способствует внутриклеточному накоплению кальция. Усиливающийся в условиях ишемии дисбаланс между окислением глюкозы и ЖК и повышение концентрации последних в ишемизированной зоне являются факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [9, 29].

Существенные нарушения энергетического метаболизма наблюдаются в миокарде при ХСН, при которой сердце образно характеризуют как «мотор без топлива» [9]. Снижение митохондриальной продукции АТФ, особенно значимое в условиях повышающей потребность в энергии гиперсимпатикотонии, объясняют дефицитом окисления глюкозы и пирувата. В основе этого может лежать формирующаяся при ХСН инсулинорезистентность миокарда (что особенно актуально для пациентов с нарушениями углеводного обмена и диабетом), а также снижение экспрессии генов, связанных с гликолизом и окислением глюкозы [22]. Избыточная циркуляция ЖК, их накопление (наряду с триглицеридами) в миокарде, повышенная продукция кетоновых тел, сравнительно низкая энергетическая эффективность окисления ЖК в митоходриях — все эти компоненты «метаболического ремоделирования» [39] ведут в конечном итоге к изменениям функционирования и воспроизводства субклеточных структур миокарда, его анатомическому ремоделированию, прогрессированию явлений систолической и диастолической дисфункции сердечной мышцы.

Современные миокардиальные цитопротекторы — это препараты различной химической структуры, действие которых направлено на модификацию энергетического метаболизма, оптимизацию процессов образования и расходования энергии, коррекцию функции дыхательной цепи, нормализацию баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, что повышает эффективность использования кислорода в условиях гипоксии, улучшает способность миокарда переносить ишемию и препятствует формированию «метаболического ремоделирования» [29].

Используемые ныне метаболические препараты достигают этих целей разными путями: триметазидин, ранолазин и пергексилин подавляют бета-окисление ЖК, переводя метаболизм миокардиальной клетки на более

выгодный путь окисления глюкозы; мельдоний (милдронат) тормозит транспорт ЖК в митохондрии, мексидол стимулирует окисление глюкозы по альтернативному пентозофосфатному пути; коэнзим Q10 стимулирует цитохромную цепь.

Несколько новых метаболических препаратов находятся сегодня на стадии предварительных экспериментальных исследований и еще не внедрены в клиническую практику. Среди них — дихлорацетат (ингибитор киназы пируватдегидрогеназы), способный непосредственно усиливать окисление глюкозы; ингибиторы малонил-КоА-декарбоксилазы, снижающие поглощение ЖК; этоксимир — ингибитор фермента карнитинпальмитолтрансферазы-1, контролирующего доступ длинноцепочечных жирных кислот к митохондриальному сайту бета-окисления [22].

Наиболее изученным из используемых ныне цитопротекторов является триметазидин (Тр). Он стал первым из метаболических препаратов, рекомендованным Европейским обществом кардиологов (2006), а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2008) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией. Вошедший в клиническую практику около 30 лет назад, Тр переживал как периоды всеобщего интереса и увлечения, так и моменты скептического к себе отношения. В последние годы сформировалась объективная, взвешенная оценка его эффектов и возможностей и вновь наметилась тенденция к расширению сферы его применения. Это нашло отражение в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС, 2013 [7] и сердечной недостаточности, 2016 [8], а также в Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности, 2018 [5], вводящих Тр в круг препаратов, используемых в комплексной терапии стенокардии и ХСН.

Фармакологический эффект Тр основан на том, что он тормозит бета-окисление жирных кислот в митохондриях, блокируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, что сопровождается относительным возрастанием роли окисления глюкозы [26]. Замена субстрата приводит к более эффективному использованию кислорода и, как следствие, к более адекватному энергетическому обеспечению функционирующего миокарда.

Препарат уменьшает внутриклеточный ацидоз и ограничивает накопление Na^+ и Ca^{2+}, ускоряет обновление мембранных фосфолипидов, что определяет его мембраностабилизирующие свойства. Показано антиоксидантное действие Тр, вследствие чего уменьшается повреждение клеточных мембран. Препарат понижает уровень миграции нейтрофилов в ишемизированных и реперфузируемых тканях сердца, что уменьшает аутоиммунное повреждение миокарда, нормализует эндотелиальную функцию. Это обеспечивает защиту миокарда от некроза и апоптоза [3, 22].

На экспериментальных моделях с использованием лабораторных животных было показано, что применение Тр способно ограничивать прогрессирование миокардиального фиброза и гипертрофии миокарда, индуцированных увеличенной постнагрузкой [41], предупреждать нарушения сократимости миокарда и его ремоделирование, уменьшать уровень МНУП у крыс с ХСН [19]. В более поздних модельных исследованиях Sentürk (2014] и Liu (2015) было продемонстрировано протективное влияние Тр на миокард, проявившееся в уменьшении апоптоза кардиомиоцитов в условиях индукции ишемии у экспериментальных животных [28, 36]. Было показано, что Тр также оказывает благоприятное воздействие на энергетический метаболизм скелетных мышц и головного мозга [17].

Клинические эффекты Тр были подробно изучены на основе принципов доказательной медицины. Так, уже в 1994 г. в исследовании TEMS [15) было показано, что у больных стабильной стенокардией Тр, подобно пропранололу, увеличивает продолжительность дозированной физической нагрузки и время развития депрессии ST на 1 мм, причем различия в выраженности этих эффектов у двух препаратов были недостоверными.

A.P. Michaelides et al. [31] показали, что добавление Тр (60 мг/сут) к стандартной терапии пропранололом даже в большей степени, чем добавление изосорбида динитрата (30 мг/сут), уменьшает частоту приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах. E. Sellier и соавт. [35] рандомизировали 223 больных стабильной стенокардией на получение атенолола с плацебо или комбинации атенолола с триметазидином замедленного высвобождения: во второй группе было отмечено достоверное увеличение продолжительности нагрузки до возникновения ангинальных болей и появления депрессии сегмента ST на 1 мм. Даже в такой специфической группе пациентов, как больные ИБС, перенесшие реваскуляризацию миокарда, Тр

достоверно снижал частоту приступов стенокардии и улучшал переносимость дозированной нагрузки [40].

В крупном исследовании TRIMPOL I (700 пациентов) спустя 4 недели терапии Тр было достигнуто существенное улучшение переносимости физической нагрузки по данным велоэргометрии, снижение частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине. Особенно существенными были эти изменения в подгруппе пациентов, страдавших СД 2 типа [37]. Аналогичные результаты были получены в исследовании TRIMPOL II (426 пациентов), в котором на 4 и 12 неделях терапии оценивалась эффективность комбинации «Тр + метопролол» в сравнении с «метопролол + плацебо» [38].

Значительное число выполненных к первому десятилетию XXI века работ по изучению эффективности Тр при стенокардии позволило провести ряд информативных метаанализов данных, полученных в этих исследованиях. Метаанализ A. Ciapponi et al. (2005), обобщил данные 23 исследований, включавших сведения о 1378 пациентах с ИБС: Тр в сравнении с плацебо достоверно (почти на 1 мин) увеличивал общее время дозированной нагрузки, время до появления приступа стенокардии и стандартной депрессии ST, а кроме того — значимо снижал частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине [13].

Аналогичные данные были получены N. Danchin et al. [14], опубликовавшими данные метаанализа, включавшего результаты 218 слепых рандомизированных контролируемых исследований (19208 пациентов), проводившихся с 1966 по 2010 гг. Авторы показали, что Тр по клинической эффективности не уступает другим антиангинальным препаратам, не снижающим ЧСС, то есть пролонгированным нитратам, дигидропиридиновым антагонистам кальция, ранолазину и никорандилу, что делает его конкурентноспособным препаратом второй линии для лечения стабильной стенокардии.

Более поздний метаанализ Peng et al. (2014), обобщивший данные 13 рандомизированных исследований триметазидина МВ при стабильной стенокардии напряжения, подтвердил, что применение этого препарата достоверно снижает недельное число приступов стенокардии, уменьшает использование нитроглицерина, повышает толерантность к нагрузке при применении в комплексе с обычной антиангинальной терапией [33].

В 2015 г. в России был принят Консенсус экспертов о роли и месте оригинального триметазидина (предуктала ОД) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца [2]. По результатам 266 рандомизированных клинических исследований, включавших 22 955 пациентов с ИБС и четырех их метаанализов сделаны следующие выводы:

- Антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина не отличается от эффективности других антиангинальных препаратов
- Применение триметазидина в комбинации с антиангинальными гемодинамическими препаратами (в особенности — с бета-блокаторами) отчетливо увеличивает антиангинальную и антиишемическую эффективность терапии, в частности снижает частоту приступов стенокардии на 40–70%.
- Антиангинальная и антиишемическая эффективность комбинации β-АБ с триметазидином достоверно выше, чем комбинации β-АБ с пролонгированными нитратами
- Принципиальным отличием триметазидина от других антиангинальных препаратов является его безопасность, обусловленная отсутствием значимого влияния на гемодинамические (АД, ЧСС), электрофизиологические и биохимические параметры.

Немало исследований было посвящено изучению влияния терапии Тр на клинические проявления хронической сердечной недостаточности. Уже в 1990 г. L. Brottier et al. продемонстрировали явное по сравнению с плацебо уменьшение выраженности симптомов ишемической кардиомиопатии при добавлении Тр к стандартной терапии: по окончании курса Тр фракция изгнания (ФИ) левого желудочка в группе Тр оказалась достоверно выше по сравнению с таковой у пациентов, не получавших этого препарата [12].

В уникальном исследовании R. Bellardinelli и A. Purcaro (2001) эффективность Тр оценивалась методом парных ЭхоКГ-стресс-тестов с добутамином у пациентов с ишемической кардиопатией (ФИ <38%). Было показано, что двухмесячное лечение Тр (в дополнение к стандартной терапии) привело к достоверному улучшению сократимости 99 из 179 оцененных сегментов миокарда левого желудочка (суммарно +30,3% по сравнению с исходной величиной), а также к существенному

увеличению ФИ (+14%) и улучшению параметров, характеризующих переносимость физических нагрузок [11].

Rosano G.M. et al. [34] показали, что лечение Тр уменьшает клиническую тяжесть ХСН у пациентов ИБС с сопутствующим СД, снижая относительную долю пациентов с III и IV функциональными классами. В работе Di Napoli P. et al. (2007), наблюдавших больных с ХСН в течение 48 месяцев, было установлено, что в группе, получавшей все это время Тр, наблюдалась устойчивая тенденция к увеличению ФИ левого желудочка, прирост которой к концу наблюдения составил 5%, в то время как в группе контроля наблюдалось ее снижение на 5%, так что разница в значениях этого показателя через 4 года наблюдения составила 10%. В группе Тр были также отмечены достоверный прирост показателя теста 6-минутной ходьбы, постепенное уменьшение функционального класса ХСН, а также снижение концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови [16].

Масштабный метаанализ Gao D., et al. (2011) продемонстрировал достоверный прирост ФИ у пациентов, длительное время лечившихся Тр (в среднем — на 7,5%). Интересно отметить, что такая тенденция наблюдалась не только у пациентов с ишемической природой ХСН (+7,4%), но и в группе больных с неишемической кардиопатией (+8,7%). Было показано, что лечение Тр не только уменьшает функционадьный класс ХСН, но и снижает частоту госпитализаций и общую смертность [21].

Метаанализ L. Zhang et al., опубликованный в 2012 г. (884 пациента с ФИ < 40%, участвовавшие в 16 крупных рандомизированных исследованиях), показал, что применение Тр у больных с ХСН уменьшает частоту госпитализаций «по сердечным причинам», а также улучшает клиническое течение заболевания: повышает ФИ (в среднем на 6,46%), и увеличивает время нагрузки (+63,75 с), снижает функциональный класс ХСН (–0,57), уменьшает размеры левого желудочка и концентрацию мозгового натрийуретического пептида в крови (–203,4 пг/мл). Было отмечено, что описанные эффекты были более выражены у лиц женского пола [42].

Аналогичные выводы делают X. Zhou и J. Chen (2014), проанализировавшие 19 рандомизированных исследований, в которых участвовало 994 больных ХСН [43].

Таким образом, накоплено достаточно фактов, чтобы утверждать, что длительное применение Тр у лиц с ХСН, обусловленной ишемической (и неишемической?) кардиопатией, способствует существенному клиническому улучшению в этой группе больных. Это послужило основанием для включения Тр в число препаратов, используемых в комплексной терапии сердечной недостаточности, упоминаемых в Рекомендациях Европейского общества кардиологов [8] и Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [5].

В ряде исследований изучалось влияние Тр на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование METRO (2009) продемонстрировало зависимость прогноза выживания пациентов после инфаркта миокарда от предшествующей антиангинальной терапии: оказалось, что Тр даже в большей степени, чем гемодинамические препараты и никорандил, улучшает выживаемость таких больных [24].

Опубликованные в 2012 г. данные корейского регистра больных острым инфарктом миокарда (9909 пациентов) показали высокодостоверное (–69% в течение 12 месяцев наблюдения) снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть + инфаркт + инсульт + реваскуляризация) в группе пациентов, у которых к стандартной терапии был добавлен Тр [25].

По данным G. Fragasso et al. [20], обобщивших результаты 5-летнего наблюдения за 669 пациентами с ИБС, получавшими Тр против плацебо, в группе лечения достоверно снижалась как общая (–11,4%), так и сердечно-сосудистая смертность (–8,7%), а также частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии (–10,4%).

S. Grajek и M. Michalak (2015) представили мета-анализ трех исследований, оценивающий влияние Тр на смертность от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью: 164 из 326 включенных в анализ пациентов в дополнение к стандартной фармакологической терапии сердечной недостаточности получали Тр, 162 составили группу контроля. Результаты вновь показали значительное снижение смертности от всех причин среди пациентов с сердечной недостаточностью, получавших Тр [23].

Приведенные выше сведения внушают обоснованные надежды на то, что в обозримом будущем удастся доказать благоприятное влияние Тр не только на клинические проявления ИБС и ХСН, но и на прогноз и продолжительность жизни пациентов, длительно получающих этот препарат в дополнение к базовой терапии.

Специальные многоцентровые исследования были посвящены использованию Тр в лечении пациентов пожилого и старческого возраста (TRIMPOL I, TIGER); они убедительно продемонстрировали его эффективность в контроле проявлений ИБС и ХСН у таких лиц [27, 37]. Тр, улучшающий метаболизм глюкозы, был особенно эффективен при сочетании ИБС и сахарного диабета, что нередко наблюдается у гериатрических пациентов. Было показано, что применение этого препарата существенно улучшает качество жизни больных старшей возрастной группы [30].

В проведенных исследованиях была подтверждена безопасность и хорошая переносимость Тр. Частота его побочных эффектов не превышала 1–2%, обычно это были аллергические реакции, головная боль, гастралгия и другие проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, редко — экстрапирамидные нарушения. В связи с тем, что фармакологические эффекты Тр не связаны с влиянием на гемодинамику, его применение не увеличивало риск развития артериальной гипотензии, брадикардии, нарушений проводимости, поэтому он мог успешно использоваться в лечении пожилых пациентов, часто подверженных перечисленным явлениям [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миокардиальная цитопротекция, и в частности — применение триметазидина, остается одним из актуальных направлений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов разных возрастных групп, в том числе — у лиц пожилого и старческого возраста. Эффективная и хорошо переносимая метаболическая терапия не только обеспечивает адекватный контроль клинической симптоматики ИБС и ХСН, но и улучшает качество жизни, а возможно — и прогноз этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Фомин И. В. И Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7(1): 112–115.
2. Аронов Д. М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (4):256–260.
3. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Багатырова К.М., Снеткова А.А., Ялымов А.А. Терапевтическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца. РМЖ. 2012; 11:548–554.
4. Пристром М.С., Сухих Ж.Л., Семененков И. И. Особенности клиники и диагностики ишемической болезни сердца в гериатрической практике. Медицинские новости. 2003; 6: 24–30.
5. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6S).
6. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6), Приложение 4.
7. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013; 34:2949–3003.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiol ogy (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016; 37 (27):2129–2200.
9. Abbey Steggall, Ify R. Mordi, andChim C. Lang. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. Diseases. 2017 Jun; 5(2): 14.
10. Apstein CS, Opie LH. Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with a positive value. Cardiovasc Drugs Ther. 1999 May;13(3): 185–9.
11. Bellardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2001;22: 2164—70.
12. Brottier L., Barat J.L., Combe C. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 1990;11: 207—12.
13. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614.
14. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko O. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. J. Cardiology. 2011; 120: 59–72.
15. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. 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; 37:279–288.

16. Di Napoli P, Di Giovannini P, Gaeta M. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. J Cardiovasc Pharmacol. 2007; 50:585–589.
17. Ferraro E, Giammarioli AM, Caldarola S. The metabolic modulator trimetazidine triggers autophagy and counteracts stress-induced atrophy in skeletal muscle myotubes. FEBS J. 2013;280:5094–5108.
18. Fillmore N., Mori J., Lopaschuk G. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. Br J Pharmacol. 2014;171: 2080–2090.
19. Fragasso G., Salerno A., Lattuada G. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. Heart. 2011;97:1495–1500.
20. Fragasso G., Rosano G., Baek S.H. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study. Int J Cardiol. 2013;163:320–325.
21. Gao D., Ning N., Niu X. et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011;97:278–286.
22. Guarini G., Huqi A., Morrone D., Francesca P. Giuseppina Capozza, Mario Marzilli1. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. Eur Cardiol. 2018 Dec; 13(2): 104–111.
23. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. Cardiology. 2015;131:22–29.
24. Iyengar SS1, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). Am J Cardiovasc Drugs. 2009; 9(5):293–7.
25. Jeongsu Kim, Dong Chul Han, Chang Bae Son. KAMIR register data. Circulation. WCC 2012:195 (Abstract).
26. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. 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. Circ Res. 2000; 86: 580–8.
27. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the tiger study. Int J Clin Pract. 2003; 57: 867–870.
28. Liu YC, Li L, Su Q. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a Swine model of coronary microembolization. Cardiology. 2015; 130(2): 130–6.
29. Lopatin Y. Metabolic Therapy in Heart Failure. Card Fail Rev. 2015 Oct; 1(2): 112–117.
30. Marazzi G, Gebara O, Vitale C. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy.Adv Ther. 2009; 26: 455–61.
31. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K. Anti-anginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest. 1997; 13:8–14.
32. Milinković I., Rosano G., Lopatin Y., Seferović P. The Role of Ivabradine and Trimetazidine in the New ESC HF Guidelines. Card Fail Rev. 2016; 2(2): 123–129.
33. Peng S, Zhao M, Wan J. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2014; 177(3): 780–5.
34. Rosano G.M., Vitale C., Sposato B. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study.Cardiovasc Diabetol. 2003; 2:16–24.
35. Sellier P., Broustet J.P. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(5):361—9.
36. Sentürk T, Qavun S, Avci B. Effective inhibition of cardiomyocyte apoptosis through the combination of trimetazidine and N-acetylcysteine in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion injury. Atherosclerosis. 2014; 237(2): 760–6.
37. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. The antiischemic effects and tolera-bility of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. Cardiovasc Drugs Ther. 1999;13(3): 217—22.
38. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Eur Heart J. 2001;22:2267—74.
39. Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? Cardiovasc Res. 2004;61(2):218–226.
40. W. Ruz˙yllo, H. Szwed, Z. Sadowski. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the Trimpol II study. Current Medical Research and Opinion. 2004, 20 (9):1447–1454.
41. Xuehui Liu, Yingli Gai, Fei Liu, Wei Gao, Youyi Zhang, Ming Xu, Zhaoping Li. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. Cardiovascular Research. 2010; 88:150–158.
42. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;59:913–922.
43. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? pLoS One, 2014; 9(5): e94660.

REFERENCES

1. Ageev F. T., Belenkov Yu. N., Fomin I. V. I Rasprostranennost' hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii -dannye EPOHA–HSN. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006; 7(1): 112–115.
2. Aronov D. M. Konsensus ekspertov o roli i meste miokardial'nogo citoprotektora trimetazidina v terapii bol'nyh s hronicheskimi formami ishemicheskoj bolezni serdca. Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej. 2015;14 (4):256–260.
3. Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Bagatyrova K.M., Snetkova A.A., Yalymov A.A. Terapevticheskaya effektivnost' trimetazidina u bol'nyh ishemicheskoj bolezn'yu serdca. RMZh. 2012; 11:548–554.
4. Pristrom M.S., Suhih Zh.L., Semenenkov I. I. Osobennosti kliniki i diagnostiki ishemicheskoj bolezni serdca v geriatricheskoj praktike. Medicinskie novosti. 2003; 6: 24–30.
5. Klinicheskie rekomendacii OSSN — RKO — RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (6S).
6. Rossijskie nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu stabil'noj stenokardii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008; 7(6), Prilozhenie 4.
7. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013; 34:2949–3003.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiol ogy (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016; 37 (27):2129–2200.
9. Abbey Steggall, Ify R. Mordi, andChim C. Lang. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. Diseases. 2017 Jun; 5(2): 14.
10. Apstein CS, Opie LH. Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with a positive value. Cardiovasc Drugs Ther. 1999 May;13(3): 185–9.
11. Bellardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2001;22: 2164—70.
12. Brottier L., Barat J.L., Combe C. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 1990;11: 207—12.
13. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614.
14. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko O. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. J. Cardiology. 2011; 120: 59–72.
15. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. 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; 37:279–288.
16. Di Napoli P, Di Giovannini P, Gaeta M. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. J Cardiovasc Pharmacol. 2007; 50:585–589.
17. Ferraro E, Giammarioli AM, Caldarola S. The metabolic modulator trimetazidine triggers autophagy and counteracts stress-induced atrophy in skeletal muscle myotubes. FEBS J. 2013;280:5094–5108.
18. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk G. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. Br J Pharmacol. 2014;171: 2080–2090.
19. Fragasso G, Salerno A, Lattuada G. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. Heart. 2011;97:1495–1500.
20. Fragasso G, Rosano G, Baek SH. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study. Int J Cardiol. 2013;163:320–325.
21. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011;97:278–286.
22. Giacinta Guarini, Alda Huqi, Doralisa Morrone, Paola Francesca Giuseppina Capozza, Mario Marzilli1. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. Eur Cardiol. 2018 Dec; 13(2): 104–111.
23. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. Cardiology. 2015;131:22–29.
24. Iyengar SS1, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). Am J Cardiovasc Drugs. 2009; 9(5):293–7.
25. Jeongsu Kim, Dong Chul Han, Chang Bae Son. KAMIR register data. Circulation. WCC 2012:195 (Abstract).
26. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. 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. Circ Res. 2000; 86: 580–8.

27. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the tiger study. Int J Clin Pract. 2003; 57: 867–870.
28. Liu YC, Li L, Su Q. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a Swine model of coronary microembolization. Cardiology. 2015; 130(2): 130–6.
29. Lopatin Y. Metabolic Therapy in Heart Failure. Card Fail Rev. 2015 Oct; 1(2): 112–117.
30. Marazzi G, Gebara O, Vitale C. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy.Adv Ther. 2009; 26: 455–61.
31. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest. 1997; 13:8–14.
32. Milinković I., Rosano G., Lopatin Y., Seferović P. The Role of Ivabradine and Trimetazidine in the New ESC HF Guidelines. Card Fail Rev. 2016; 2(2): 123–129.
33. Peng S, Zhao M, Wan J. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2014; 177(3): 780–5.
34. Rosano GM, Vitale C, Sposato B. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study.Cardiovasc Diabetol. 2003; 2:16–24.
35. Sellier P., Broustet J.P. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(5):361—9.
36. Sentürk T, Qavun S, Avci B. Effective inhibition of cardiomyocyte apoptosis through the combination of trimetazidine and N-acetylcysteine in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion injury. Atherosclerosis. 2014; 237(2): 760–6.
37. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. The antiischemic effects and tolera-bility of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. Cardiovasc Drugs Ther. 1999;13(3): 217—22.
38. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Eur Heart J. 2001;22:2267—74.
39. Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? Cardiovasc Res. 2004;61(2):218–226.
40. W. Ruz˙yllo, H. Szwed, Z. Sadowski. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the Trimpol II study. Current Medical Research and Opinion. 2004, 20 (9):1447–1454.
41. Xuehui Liu, Yingli Gai, Fei Liu, Wei Gao, Youyi Zhang, Ming Xu, Zhaoping Li. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. Cardiovascular Research. 2010; 88:150–158.
42. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;59:913–922.
43. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? pLoS One, 2014; 9(5): e94660.