

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КАРДИОЦИТОПРОТЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИБС

Шостак Н.А.<sup>1\*</sup>, Смоленская О.Г.<sup>2</sup>, Панов А.В.<sup>3</sup>, Клименко А.А.<sup>1</sup>, Андрияшкина Д.Ю.<sup>1</sup>, Твердова Н.А.<sup>1</sup>  
Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава<sup>1</sup>, Москва; кафедра внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПР УГМА Росздрава<sup>2</sup>, Екатеринбург; ФГУ ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий<sup>3</sup>, Санкт-Петербург

#### Резюме

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения триметазида МВ при комплексном лечении больных со стабильной стенокардией. Обследовано 90 человек — 57 женщин и 33 мужчины в возрасте от 48 до 70 лет (средний возраст —  $61,4 \pm 6,03$  года). Всем больным назначался триметазидин МВ (Депренорм МВ) по 35 мг 2 раза в сутки в течение 2 мес. На фоне лечения отмечено уменьшение количества приступов стенокардии, значительное снижение числа таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии, а также уменьшение функционального класса (ФК) стенокардии.

**Заключение.** Депренорм МВ может применяться для комплексного лечения больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардии напряжения в сочетании со стандартной антиангинальной терапией.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, цитопротекция, триметазидин МВ.

В настоящее время во всех развитых странах мира на смену инфекционным заболеваниям как основной причины смертности населения пришли неинфекционные заболевания, доля которых составляет 90% всех смертей. В Российской Федерации (РФ) наиболее значимыми причинами смерти являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (54%), внешние причины (17%) и онкологические заболевания (14%) [1, 2].

По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) в 2003 г. в РФ составила 5232 случая на 100 000 взрослого населения и по сравнению с 1993г. (3913 случаев на 100 000 взрослого населения) увеличилась на 33,7% [2, 3]. В 2002 г. в РФ насчитывалось 8,1 млн человек с четкими признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), из которых 3,4 млн имели терминальный, III–IV ФК заболевания. Показано, что у 4/5 пациентов это состояние ассоциировано с артериальной гипертензией (АГ), а у 2/3 — с ИБС. Именно ИБС стойко занимает первое место в структуре смертности от ССЗ. В России среди мужчин возраста 35–64 лет количество смертей от ИБС составляет 56,6% общего числа смертей от ССЗ, у женщин тот же показатель составляет 40,4% [1].

Известно, что ИБС — это заболевание, обусловленное несоответствием между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, приводящим к нарушению функции сердца.

В настоящее время одним из доказанных факторов патогенеза болезни наряду с ишемией, гипоксией миокарда является избыточное образование свободных радикалов в процессе окислительного стресса. Именно феномен окислительного стресса и связанное с ним окисление жирных кислот приводят к повреждению

клеточных мембран и гибели клеток (апоптозу). Эти данные явились обоснованием метаболической терапии ИБС и ХСН, в основе которой лежит цитопротекторная защита миокарда, позволяющая улучшить сократительную функцию миокарда, уменьшить период миокардиальной депрессии на фоне реперфузионных нарушений, нормализовать электрический метаболизм клетки.

Одним из классических представителей цитопротекторов является триметазидин, существенные кардиопротекторные свойства которого продемонстрированы европейским мультицентровым исследованием TEMS [4].

**Цель исследования** — изучить эффективность и переносимость препарата Депренорм МВ 35 мг в сочетании с базовой терапией без применения препаратов, влияющих на метаболизм миокарда, у больных со стабильной стенокардией напряжения.

#### Материал и методы

Многоцентровое исследование проведено на следующих клинических базах: кафедра внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПР УГМА Росздрава, г. Екатеринбург (руководитель — проф. О.Г. Смоленская); кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва (зав. кафедрой — проф. Н.А. Шостак); ФГУ ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий, г. Санкт-Петербург (руководитель НКО ИБС — проф. А.В. Панов).

В исследование включали пациентов с ИБС обоюбого пола с верифицированным диагнозом стабильная стенокардия II–III ФК в возрасте от 35 до 70 лет.

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика больных ИБС**

Функциональный класс стенокардии	Число больных, n	Пол		Средний возраст, лет
		муж.	жен.	
II	56	12	44	60,5
III	34	21	13	63,2
Всего	90	33	57	61,4

Критериями включения в исследование были:

- стабильное состояние больных в течение последнего месяца;
- удовлетворительная сократительная способность левого желудочка (фракция выброса более 40 %);
- положительные результаты пробы с физической нагрузкой на ВЭМ (развитие типичного приступа стенокардии, сопровождающегося появлением горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной более 1 мм на расстоянии 80 мс от точки f) и хорошая воспроизводимость результатов физической нагрузки;
- стабильный прием базовой терапии ИБС;
- способность посещать амбулаторную клинику;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: тяжелая или злокачественная артериальная гипертензия (АГ) (АД > 200/115 мм рт. ст.); прогрессирование АГ в течение последнего месяца; сердечно-сосудистая катастрофа в течение 3 мес до начала исследования; тяжелая сердечная недостаточность (III-IV ФК по NYHA); аритмии с выраженным расстройством гемодинамики, постоянная форма фибрилляции предсердий; клинически значимые заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной системы; заболевания почек (креатинин сыворотки > 160 мкмоль/л) и системы кроветворения, требующие медикаментозного лечения или могущие значительно повлиять на оценку исследуемых параметров; злокачественные или аутоиммунные заболевания; тяжелые эндокрин-

ные заболевания (кроме компенсированного сахарного диабета – СД 2-го типа); известная повышенная чувствительность к триметазидину.

Было обследовано 90 человек – 57 женщин и 33 мужчины в возрасте от 48 до 70 лет (средний возраст –  $61,4 \pm 6,03$  лет) (табл. 1). Продолжительность ИБС составляла от 2 до 15 лет. У всех больных в соответствии с критериями включения была подтверждена стенокардия напряжения, II функциональный класс стенокардии диагностирован у 56 больных, а III функциональный класс – у 34 пациентов (рис. 1).

Среди сопутствующих заболеваний в 52 случаях выявлена АГ, в 9 случаях – постинфарктный кардиосклероз, в 11 – СД. В анамнезе 8 пациентов имели хирургическую реваскуляризацию миокарда: 4 человека перенесли чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику и 4 – аортокоронарное шунтирование.

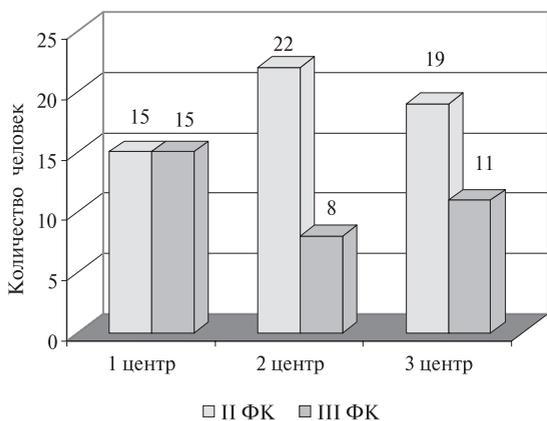
В качестве базовой терапии ИБС у обследованных пациентов использовались препараты из следующих групп:

- 1)  $\beta$ -блокаторы – 82 человека;
- 2) антагонисты кальция – 14 человек;
- 3) статины – 46 человек;
- 4) ИАПФ – 53 человека;
- 5) антиагреганты – 87 человек.

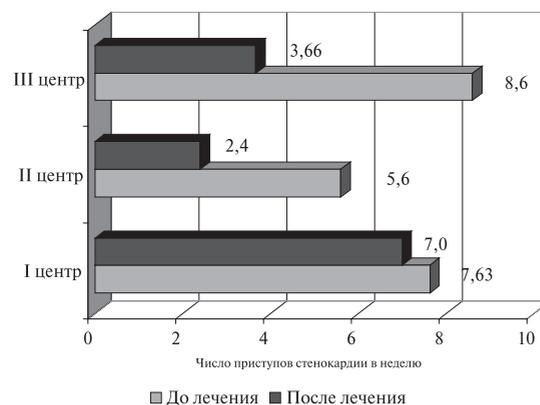
Кроме того, во время текущего исследования допускался прием больными сахароснижающих препаратов для лечения сопутствующего СД.

Всем пациентам, помимо базовой терапии, назначался Депренорм МВ 35 мг (производства ЗАО “Канонфарма продакшн”, Россия) 2 раза в сутки ежедневно. Длительность периода лечения составляла 2 мес.

Оценку клинических показателей проводили перед исследованием, спустя 1 мес от начала исследования и после завершения исследования. Пациенты посещали исследовательский центр 3 раза, где проходили физикальный осмотр с определением частоты сердечных сокращений, уровня АД, ФК стенокардии и сердечной недостаточности, параметров ЭКГ покоя. Также на основании “Дневника пациента” подсчитывали



**Рис. 1.** Распределение обследованных больных ИБС в соответствии с функциональным классом стенокардии.



**Рис. 2.** Оценка частоты приступов стенокардии до и после лечения препаратом Депренорм МВ.

число приступов стенокардии за неделю, устанавливали количество принятых таблеток (нитроглицерина, изосорбида динитрата) для купирования этих приступов, определяли общее состояние пациента (как врачом, так и больным) в соответствии со следующей градацией: плохое, удовлетворительное, хорошее. Во время каждого визита проводили оценку возможных побочных эффектов, регистрировали все нежелательные явления.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В ходе анализа частоты приступов стенокардии напряжения в неделю отмечено значимое их уменьшение в процессе лечения больных. Так, на момент первого визита больных среднее количество приступов стенокардии до назначения препарата Депренорм МВ составляло  $7,3 \pm 1,3$ , а через 2 мес комплексной терапии с использованием данного препарата отмечено достоверное уменьшение числа случаев стенокардии напряжения —  $4,4 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$ ).

При сравнительной оценке число приступов стенокардии на I этапе, через 4 нед лечения Депренормом МВ, снизилось по сравнению с исходным уровнем ( $p = 0,07$ ). Частота возникновения стенокардических приступов через 8 нед терапии (II этап оценки) достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилась по сравнению с данными I этапа, что свидетельствует о накоплении отсроченного антиангинального эффекта препарата (рис. 2).

В результате лечения Депренормом МВ отмечено также достоверное уменьшение количества таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии с 5,7 до 1,7 ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

Уменьшение числа приступов стенокардии, сокращение случаев использования изосорбида динитрата отмечалось к концу наблюдения у 64 (71,1%) пациентов с ИБС.

В процессе лечения как врачом, так и пациентом, была произведена оценка общего состояния до лечения и после окончания терапии Депренормом МВ.

Так, по мнению пациентов, состояние улучшилось в среднем с 2,1 до 2,3 балла, а по мнению врача — с 2,2 до 2,5 балла при сравнении показателей до лечения и через 2 мес терапии.

Исследование включало в себя также прицельную интерпретацию изменений ЭКГ. Так, на визите включения при проведении ЭКГ патологические изменения в виде отрицательного/сглаженного зубца Т и/или депрессии сегмента ST зафиксированы у 17 пациентов, предсердная/желудочковая экстрасистолия — у 2, отсутствие патологических признаков коронарной недостаточности — у 11 человек (табл. 2).

При оценке ЭКГ через 2 мес. лечения отмечалась положительная динамика у 10 (33,3%) пациентов в виде увеличения амплитуды сглаженного зубца Т и возвраще-

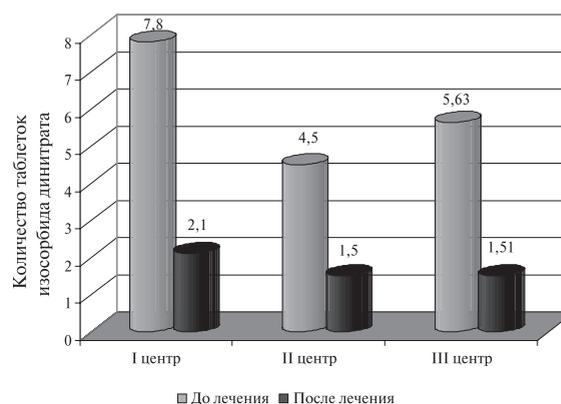


Рис. 3. Количество таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии, до и после лечения препаратом Депренорм МВ.

ния ST к изолинии. Признаки изменения конечной части комплекса QRS, выражающегося в сглаживании зубца Т, зафиксированы у 7 пациентов (6 человек имели эти признаки в начале исследования и у 1 они появились при динамическом наблюдении). У 15 пациентов на ЭКГ динамики не отмечено. Выраженных патологических изменений в виде горизонтальной, косонисходящей или косовосходящей депрессии RS-T более 1 мм после окончания терапии Депренормом МВ не было отмечено ни в одном случае.

При анализе динамики изменения ФК стенокардии у обследованных больных через 8 нед лечения выявлено уменьшение класса стенокардии: с III до II — у 11 (12,2%) пациентов, со II до I — у 7 (7,8%).

Также необходимо отметить, что у 27 (30%) человек к концу лечения уменьшились жалобы на головокружение, снижение внимания, что может являться косвенным признаком улучшения мозгового кровообращения.

В процессе лечения лишь у одного больного (1,1%) зарегистрирован побочный эффект в виде головной боли средней степени выраженности на третий день терапии, что потребовало отмены препарата.

### Обсуждение

К настоящему времени, помимо традиционной лекарственной формы триметазидина 20 мг, создана лекарственная форма с замедленным контролируемым высвобождением действующего вещества — триметазидин МВ (модифицированное высвобождение). Каждая таблетка новой лекарственной формы содержит 35 мг триметазидина, препарат принимают 2 раза в сутки. Проведенные исследования продемонстрировали, что триметазидин МВ биоэквивалентен триметазидину 20 мг, однако при применении таблеток с МВ достигаются значительные клинические преимущества. При назначении таблеток с МВ содержание препарата в плазме крови менее подвержено колебаниям, а равновесная концентрация триметазидина сохраняется в течение более длительного времени, чем при использовании таблеток с немедленным высвобождением, при этом минималь-

ная концентрация действующего вещества увеличивает почти на треть.

При анализе данных трех независимых центров по изучению эффективности и безопасности применения Депренорма МВ при лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения отмечено достоверное снижение частоты ангинозных приступов, потребности в приеме нитратов. Полученные результаты не противостоят данным других исследований, показавших, что антиангинальная эффективность триметазидина сопровождается улучшением функции эндотелия за счет нормализации соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторными и вазорелаксирующими факторами [4, 9–12]. При комбинированном лечении стенокардии отмечают потенцирование терапевтической эффективности, которое связано с наличием принципиальных отличий молекулярных механизмов и сопровождается синергизмом влияния препаратов. Несмотря на то, что все обследованные пациенты принимали стандартную терапию ИБС, частота ангинозных приступов до лечения составляла максимально 9 в неделю, что значительно снижало качество жизни пациентов. Добавление к проводимой терапии Депренорма МВ позволило уменьшить частоту приступов стенокардии в среднем до 4. Полученные результаты согласуются с данными исследования TRIMPOL-I, в котором показано, что при продолжительной антиангинальной терапии нитратами, β-адреноблокаторами и/или антагонистами кальция

дополнительное назначение триметазидина повышает антиангинальную эффективность базисной терапии [10]. В исследовании TRIMPOL-II было доказано, что комбинированная терапия β-адреноблокаторами и триметазидином обеспечивает дополнительное повышение толерантности к нагрузке, увеличение времени достижения пика депрессии сегмента ST по сравнению с монотерапией β-адреноблокаторами [11].

#### Заключение

Таким образом, в процессе лечения Депренормом МВ отмечаются достоверное уменьшение числа приступов стенокардии, значительное снижение количества таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования этих приступов, а также уменьшение ФК стенокардии, что подтверждает хорошую клиническую эффективность препарата Депренорм МВ на фоне высокой степени безопасности.

Приведенный опыт клинического исследования препарата Депренорм МВ позволяет рекомендовать его использование в сочетании со стандартной антиангинальной терапией для комплексного лечения больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения.

Таким образом, новая лекарственная форма обеспечивает более надежный антиишемический и антиангинальный контроль в течение 24 ч. Кроме того, уменьшение кратности приема до 2 раз в сутки позволяет улучшить степень приверженности больных лечению.

#### Литература

1. Болезни сердца. Руководство для врачей/ Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. М.; 2006.
2. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern)// Кардиология 2003;(5):9–15.
3. Всероссийский форум “Здоровье нации – основа процветания России”. Available from: <http://www.znopr.ru/atlas/healthmap/>
4. Detry J.M., Leclercq P.J. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic// *Amb* 1995;76(6):8B–11B.
5. Detry J., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol with stable angina// *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279–88.
6. Cross H.R. Trimetazidine for stable angina pectoris// *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(5): 857–75.
7. Little M., Johnstone C. Guidelines for the management of acute coronary syndromes 2006// *Med J Aust* 2007;187(6):372.
8. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris ofulatory monitoring// *Am J Cardiol*; Europ. Society of Cardiology; *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341–81.
9. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease// *Am J Cardiol* 1998;82:898–901.
10. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1// *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(3):217–22.
11. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, doubleblind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in Poland// *Eur Heart J*. 2001;22(24):2267–74.
12. Vitale C., Wajnganten M., Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients With coronary artery disease// *Eur Heart J*. 2004; 25:1814–1821.

#### Abstract

*Aim. To investigate effectiveness and safety of trimetazidine MB in the complex treatment of stable angina. In total, 90 patients were examined – 57 women and 33 men aged 48–70 years (mean age 61,4 ± 6,03 years). All participants received trimetazidine MB (Deprenorm MB) for 3 months (35 mg twice per day). The treatment was associated with reduced angina attack incidence and decreased dose of isosorbide dinitrate, taken during angina attacks. Functional class (FC) of angina was also reduced.*

*Conclusion. Deprenorm MB could be recommended for complex treatment of the patients with coronary heart disease and stable effort angina, who already receive standard anti-anginal therapy.*

**Key words:** Stable angina, cytoprotection, trimetazidine MB

Поступила 09/10 – 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

[Шостак Н.А. (\*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой, Смоленская О.Г. – сотрудник кафедры, Панов А.В. – врач-кардиолог, Клименко А.А. – к.м.н., ассистент, Андрияшкина Д.Ю. – к.м.н., ассистент, Твердова Н.А. – к.м.н., ассистент].