

Антиангинальная и противоишемическая эффективность триметазидина с модифицируемым высвобождением у пациентов с нестабильной стенокардией

М.Г. Глезер, С.В. Васильев

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова (кафедра неотложной и профилактической кардиологии ФППО на базе ГКБ № 59 г. Москвы). Москва, Россия

Anti-anginal and anti-ischemic effectiveness of trimetazidine MB in patients with unstable angina

M.G. Glezer, S.V. Vasilyev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Urgent and Preventive Cardiology Department, Moscow City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia

Цель. Изучить и обосновать возможность применения триметазидина при нестабильной стенокардии (НС).

Материал и методы. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 50 пациентов с НС оценено влияние добавления триметазидина с модифицируемым высвобождением к стандартной терапии на динамику ангинозных приступов, суммарную депрессию сегмента ST и длительность QT. В течение 6 месяцев (мес.) проведен контроль за клиническими событиями.

Результаты. В группе больных, лечившихся триметазидином (ОГ), наблюдалось меньшее число приступов стенокардии к 7 суткам (сут.) лечения, через 30 сут. и 6 мес. — $2,70 \pm 1,06$, $0,50 \pm 0,09$ и $0,7 \pm 0,12$ в неделю, соответственно, чем в группе получавших стандартную терапию (ГК) — $7,10 \pm 0,95$ ($p < 0,05$); $5,30 \pm 1,14$ ($p < 0,01$) и $2,0 \pm 0,14$ ($p < 0,01$), соответственно. Отмечено более быстрое достоверное уменьшение суммарной депрессии сегмента ST в грудных отведениях: через 2 ч до $1,14 \pm 0,2$ мм в ОГ и $2,60 \pm 0,3$ мм в ГК; на 3 сут. — $1,11 \pm 0,2$ мм и $2,09 \pm 0,3$ мм, соответственно; на 7 сут. — $1,09 \pm 0,1$ мм и $2,03 \pm 0,1$, соответственно; через месяц — $0,76 \pm 0,1$ мм и до $1,95 \pm 0,1$ мм ($p < 0,01$). Длительность QT в ОГ снижалась быстрее, чем в ГК, особенно у лиц с исходно удлинненным QT интервалом. Количество неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — инфаркт миокарда, смерть, повторные госпитализации, операции реваскуляризации, за 6 мес. наблюдения в ОГ составила 8 случаев, в ГК — 25, достоверность различий по методу Фишера — 0,0016.

Заключение. В комплексную терапию пациентов с НС целесообразно включение антиишемического препарата триметазидина MB.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, триметазидин, триметазидин MB, депрессии ST, длительность QT.

Aim. To analyse trimetazidine therapy potential in unstable angina (UA).

Material and methods. In a randomised, placebo-controlled study including 50 UA patients, the effects of adding trimetazidine MB to standard therapy on angina attack dynamics, total ST depression and QT duration were evaluated. Clinical outcomes were registered during 6 months of the follow-up.

Results. In trimetazidine patients (main group, MG), angina attack number reduced after 7 days of the treatment, as well as 30 days and 6 months later — $2,70 \pm 1,06$, $0,50 \pm 0,09$ and $0,7 \pm 0,12$ per week, respectively, comparing to the control group (CG) receiving standard therapy only — $7,10 \pm 0,95$ ($p < 0,05$); $5,30 \pm 1,14$ ($p < 0,01$) and $2,0 \pm 0,14$ ($p < 0,01$), respectively. Faster reduction in total ST depression was observed in MG: 2 hours later, $1,14 \pm 0,2$ mm in MG vs. $2,60 \pm 0,3$ mm in CG; at Day 3, $1,11 \pm 0,2$ mm vs. $2,09 \pm 0,3$ mm, respectively; at Day 7, $1,09 \pm 0,1$ mm vs. $2,03 \pm 0,1$, respectively; one month later, $0,76 \pm 0,1$ mm vs. $1,95 \pm 0,1$ mm ($p < 0,01$). QT duration reduced among MG patients faster than in CG individuals, especially among those with initially increased QT interval. The number of cardiovascular outcomes (myocardial infarction, death, repeated hospitalisation, revascularisation) in 6 months was 8 in MG and 25 in CG (Fisher's $p = 0,0016$).

Conclusion. The complex UA therapy should include an anti-ischemic medication trimetazidine MB.

Key words: Unstable angina, trimetazidine, trimetazidine MB, ST depression, QT duration.

Несмотря на успехи в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), ее острые формы остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Возможности лечения больных ИБС и, в частности нестабильной стенокардией (НС), за последние 30 лет существенно изменились, и в терапию включены лекарственные средства разных фармакологических групп с различными механизмами действия. Однако вопрос лечения НС остается до сих пор не решенным полностью.

В основе ишемического повреждения миокарда лежат нарушения энергетического метаболизма, которые необходимо при остром ишемическом повреждении ликвидировать как можно скорее для сохранения структуры и функции миокарда. В течение ряда лет предпринимались многочисленные (в основном, безуспешные) попытки создать препараты, эффективно воздействующие непосредственно на метаболизм ишемизированных кардиомиоцитов.

В настоящее время препаратом, оказывающим противоишемический и, соответственно, антиангинальный эффект, за счет влияния на метаболизм кардиомиоцитов является триметазидин (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) [1]. Триметазидин способствует переключению метаболизма в ишемизированном миокарде с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, что поддерживает продукцию аденозинтрифосфата [2]. По данным ряда исследований, применение триметазидина тормозит истощение запасов гликогена в сердечной мышце и препятствует накоплению свободных радикалов, что приводит к уменьшению внутриклеточного ацидоза, а также улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, снижает пассивную проницаемость мембран, повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [3–5].

Препарат по результатам различных рандомизированных исследований и мета-анализов оказался сопоставим по антиангинальному и противоишемическому эффекту с β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами у пациентов со стабильной стенокардией [6,7].

В исследованиях у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) показано положительное влияние Предуктала® на вариабельность сердечного ритма и дисперсию QT [8,9].

По данным литературы серьезных исследований по применению триметазидина для лечения НС не проводилось [10].

Цель настоящего исследования — изучить и обосновать возможность применения триметазидина при НС.

Материалы и методы

Исследование проведено у 50 пациентов, поступивших в городскую клиническую больницу № 59 г. Москвы,

с предварительным и подтвержденным позднее по электрокардиограмме (ЭКГ), кардиоспецифическим ферментам и тропонину I диагнозом НС.

Критериями для включения в исследование были: учащение и усиление ангинозных болей не более чем за 2 недели (нед.) до госпитализации, наличие приступа ангинозных болей в покое не более чем за 24 ч до рандомизации, продолжавшегося не менее 15 мин, и депрессии сегмента ST (> 1 мм) в двух и более отведениях на ЭКГ, а также отсутствие повышения кардиоспецифических ферментов.

В исследование не включали больных, имевших при поступлении или на момент развития болевого приступа артериальное давление (АД) $> 180/100$ мм рт.ст., тахикардию с частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 110 уд./мин, мерцательную аритмию, брадикардию < 40 уд./мин. Не включали также пациентов с анемией (уровень гемоглобина < 100 г/л), перенесших в предыдущие 3 мес. ИМ, а также пациентов, принимающих триметазидин на момент поступления в стационар или менее чем за 6 мес. до рандомизации.

Больные при поступлении были разделены на две группы по принципу чет/нечет: основную (ОГ), которая получала триметазидин в комплексе со стандартной терапией, и контрольную (ГК), которая принимала плацебо.

Триметазидин назначали сразу после первоначального обследования в отделении кардиореанимации и получения результатов лабораторного исследования, в дозе 60 мг однократно (острый лекарственный тест) и дальнейшее лечение проводили препаратом с модифицированным высвобождением (Предукталом® МВ) в суточной дозе 70 мг, разделенной на 2 приема). Аналогично назначали таблетки плацебо.

Стандартная терапия включала в себя: аспирин (250 мг разжевать, затем по 125 мг/сут.), гепарин (болусно в/в 60 ед на кг веса, но не более 5 тыс. ед., затем в течение 2 сут. внутривенно (в/в), капельно, под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), с последующим переходом на подкожное введение до 7–8 сут., β -адреноблокаторы (преимущественно метопролол) в дозах, обеспечивающих достижение оптимальных значений ЧСС, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты в первые сут. в/в.

Около половины пациентов в обеих группах получали гепарин и аспирин на догоспитальном этапе, другая половина начала лечение в блоке кардиореанимации.

Все больные прошли стандартное общепринятое обследование, в т.ч. инструментальное и лабораторное. Регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях (аппарат Hewlett Packard), рассчитывали длительность QT в секундах (с), депрессии ST, в т.ч. суммарную депрессию сегмента ST в грудных отведениях. ЭКГ исследование проводили при поступлении, через 2 ч после приема нагрузочной дозы Предуктала®, на 3 и 30 сут., а также через 6 мес. после начала терапии.

Частота приступов стенокардии оценивалась при поступлении, через неделю, мес. и 6 мес. терапии. В ходе наблюдения за больными велся учет клинических событий: смерти от общих и сердечно-сосудистых причин, повторные ИМ, повторные госпитализации, коронароангиографии (КАГ), операции на коронарных сосудах.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Сравнение протяженных величин в обеих группах осу-

Таблица 1

Данные анамнеза больных ИС

Признаки	Предуктал® МВ		Контроль	
	n	%	n	%
мужчины	12		11	
женщины	13		14	
Средний возраст, г	67,8±3,2		64,3±3,6	
Длительность ИБС				
< 1 года	5	20	6	24
1–5 лет	10	40	8	32
> 5 лет	10	40	11	44
ИМ в анамнезе				
Нет	20	80	19	76
<1 года	1	4	1	4
> 1 года	4	16	5	20
АГ				
Нет	0	0	1	4
I степень	3	12	0	0
II степень	2	8	5	20
III степень	20	80	19	76
Курение				
Да	5	20	4	16
Нет	20	80	21	84
СД 2 типа				
Да	4	16	4	16
Нет	21	84	21	84

пешествлялось в модуле ANOVA, парным и непарным тестом. В случае неправильного распределения данные логарифмировались. Когда логарифмирование не приводило к правильному распределению, использовался модуль непарметрической статистики. Для оценки дискретных величин использовался критерий χ^2 с коррекцией по Yates или точный метод Фишера в зависимости от числа и распределения больных. Как статистически значимый расценивался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов не различались существенно по гендерному признаку, среднему возрасту, длительности ИБС, частоте перенесенных ранее ИМ и срокам, по выраженности повышения АД, частоте сахарного диабета (СД), курению (таблица 1).

Исходная частота ангинозных приступов в обеих группах в среднем была практически одина-

ковой и составляла $20,3 \pm 4,5$ приступа в неделю у пациентов ОГ и $20,6 \pm 4,2$ у пациентов ГК. В течение первой нед. терапии (рисунок 1) отмечена меньшая частота приступов стенокардии в ОГ – в среднем $2,70 \pm 1,06$, чем в ГК – $7,10 \pm 0,95$ ($p < 0,05$). В последующий период отмечалось дальнейшее уменьшение частоты приступов стенокардии, и при оценке через 30 сут. частота приступов в ОГ сократилась до $0,50 \pm 0,09$ в нед. ($p < 0,01$), а в ГК этот показатель составлял $5,30 \pm 1,14$ ($p < 0,01$). Результаты, полученные через месяц, носили тот же характер, однако динамика изменений была по-прежнему более выражена в ОГ.

Через 6 мес. частота ангинозных приступов в ОГ составила $0,7 \pm 0,12$, в ГК – $2,0 \pm 0,14$ ($p < 0,01$).

На момент поступления величина суммарной депрессии сегмента ST (мм) в грудных отведениях достоверно между группами не различалась и соста-

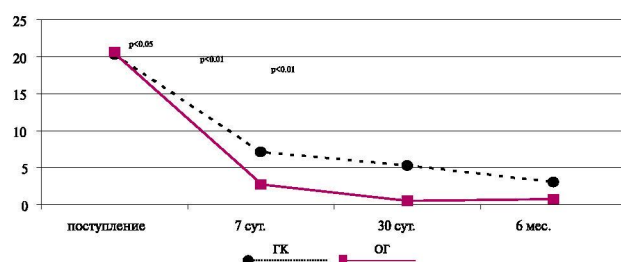


Рис. 1 Динамика частоты приступов стенокардии в группах пациентов, получавших стандартную терапию + плацебо и стандартную терапию + Предуктал® МВ.

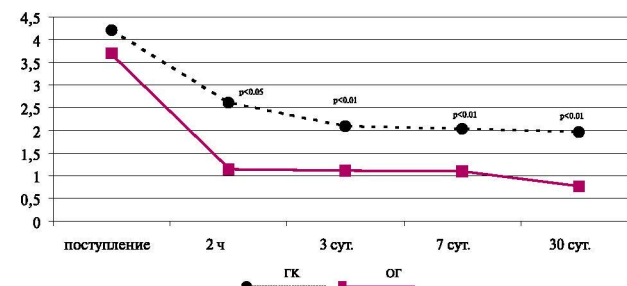


Рис. 2 Динамика суммарной депрессии сегмента ST, мм в зависимости от типа терапии.

Таблица 2

Данные исходов у больных НС

Признаки	Стандартная терапия + Предуктал® МВ		Стандартная терапия	
	Количество n=25	%	Количество n=25	%
ИМ				
Во время госпитализации	2	8	3	12
После выписки	2	8	3	12
Смерть	0	0	1	4
Повторные госпитализации	4	16	10	40
КАГ	0	0	4	16
Стентирование, баллонная ангиопластика	0	0	3	12
АКШ	0	0	1	4
Всего неблагоприятных исходов	8	32	25*	100
Добавлен Предуктал® МВ			8	32

Примечание: % – пропорция пациентов, имевших неблагоприятные исходы из общего числа в группе; * – достоверность различия между двумя группами по количеству неблагоприятных исходов (рассчитанная по методу Фишера) равна 0,0016; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

вила $4,1 \pm 0,3$ мм в ОГ и $3,8 \pm 0,3$ мм в ГК ($p > 0,05$) (рисунок 2). Уже через 2 ч после приема препаратов отмечалось уменьшение суммарной депрессии сегмента ST до $1,14 \pm 0,2$ мм (на 72%) в ОГ и $2,60 \pm 0,3$ мм (на 30%) в ГК; на 3 сут. они составили $1,11 \pm 0,2$ мм (73%) в ОГ и $2,09 \pm 0,3$ мм (45%) в ГК, соответственно. Изменение депрессий сегмента ST по истечении недели после госпитализации – $1,09 \pm 0,1$ мм (73%) в ОГ и $2,03 \pm 0,1$ мм (47%) в ГК ($p < 0,01$). Через мес. отмечалось уменьшение суммарных депрессий сегмента ST в грудных отведениях до $0,76 \pm 0,1$ мм (81%) в ОГ и до $1,95 \pm 0,1$ мм (49 %) в ГК ($p < 0,01$).

Известно, что удлинение интервала QT является предиктором фатальных нарушений ритма, которые в свою очередь приводят к внезапной смерти (ВС) больных [11–13].

Удлинение интервала QT диагностируют в том случае, если длительность QT $> 0,44$ с. Приобретенная форма удлинения QT может возникать при острой ишемии миокарда, а также при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе. Следует учитывать, что стойкое (> 5 сут.) увеличение интервала QT у пациентов с ишемией миокарда прогностически неблагоприятно. У этих пациентов отмечается значительное (в 56 раз) повышение риска ВС [11].

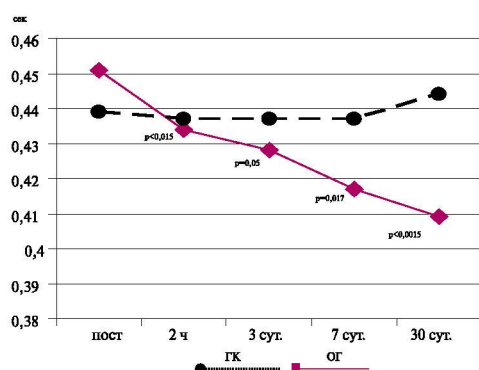


Рис. 3 Динамика интервала QT в зависимости от типа терапии.

У обследованных пациентов интервал QT с на момент поступления в стационар оказался значительно выше в ОГ – $0,451 \pm 0,011$ с vs $0,440 \pm 0,009$ с в ГК (рисунок 3). Однако уже через 2 ч в ОГ отмечается снижение интервала QT до $0,434 \pm 0,009$ с (3,8 %), а в ГК – до $0,437 \pm 0,008$ с (0,9 %) ($p < 0,015$). На 3 и 7 сут. в ГК интервал не изменился – $0,437$ с, в то время как в ОГ он составил $0,428$ с (1 %) ($p = 0,05$) и $0,416$ с (2,8 %) ($p = 0,017$). На 30 сут. интервал QT в ГК превысил длительность $0,44$ с и составил $0,444$ с. В ОГ интервал QT продолжил снижаться и на этом этапе составил $0,409$ с (2 %) ($p = 0,0015$).

Отдельный анализ был выполнен у пациентов с исходно удлиненным интервалом QT $\geq 0,44$ с (рисунок 4). Таких оказалось 20 человек в ОГ и 19 человек в ГК. При поступлении интервалы были примерно равны и составляли $0,455 \pm 0,01$ с и $0,457 \pm 0,008$ с в ОГ и ГК, соответственно. Через 2 ч QT в ОГ снизился до $0,437 \pm 0,01$ с, в то время как в ГК оставался высоким – $0,449 \pm 0,008$ с. На 3, 7 и 30 сут. в ГК интервал QT оставался выше границы диагностирования удлиненного интервала QT и составлял $0,445 \pm 0,01$ с, $0,446 \pm 0,009$ с и $0,447 \pm 0,008$ с, соответственно. В ОГ прослеживалась четкая тенденция к дальнейшему снижению – $0,430 \pm 0,009$ с на 3 сут., $0,418 \pm 0,009$ с – на 7 сут. и $0,410 \pm 0,009$ с – на 30 сут.

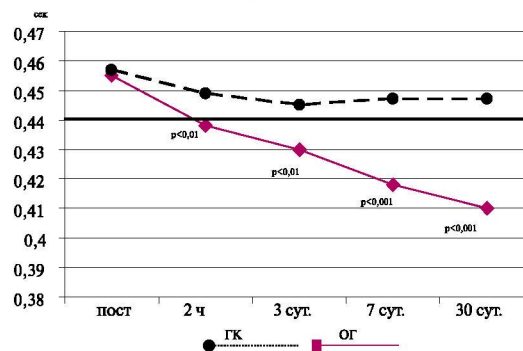


Рис. 4 Динамика интервала QT в группе с исходно удлиненным интервалом QT.

Не выявлено существенных различий в изменении эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей у пациентов разных лечебных групп через 30 сут. и 6 мес.

Учет клинических событий дал следующие результаты: в ГК отмечалось большее количество произошедших ИМ и хирургических вмешательств на коронарных артериях, а также значительная частота повторных госпитализаций по сравнению с ОГ. Следует, однако, отметить, что примерно трети пациентам ГК в дальнейшем на амбулаторном этапе был рекомендован прием Предуктала® МВ с целью усиления антиангинального эффекта (таблица 2).

Время, проведенное пациентами в кардиореанимации, при лечении Предукталом® МВ снижается — с 68,8 ч в ГК vs 49 ч в ОГ ($p=0,047$) преимущественно за счет пациентов с развившимся ИМ, которых было больше в ГК, и время пребывания которых в кардиореанимации существенно увеличилось.

Литература

1. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents. *Curr Pharm Des* 2005; 11(4): 489–509.
2. Lopaschuk GD. Pharmacologic rationale for trimetazidine in the treatment of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3(Suppl.1): 21–6.
3. 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.
4. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam & Clin Pharmac* 2003; 17(2): 133–45.
5. Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grynberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte. *Mol Cell Bioch* 1997; 175: 153–62.
6. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(7): 661–72.
7. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2.
8. Kountouris E, Pappa E, Pappas K, et al. Metabolic management of coronary heart disease: adjunctive treatment with trimetazidine decreases QT dispersion in patients with a first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15(4): 315–21.
9. Ulgen MS, 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(2–3): 255–62.
10. Глезер М.Г., Васильев С.В., Вешников Р.В. Результаты лечения нестабильной стенокардии предукталом. *Здравоохранение* 2006; 1(25): 27.
11. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала. Методические рекомендации. Москва 2001; 28 с.
12. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, et al. KORA Study Group Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 556–61.
13. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, Pai RG. Prognostic Value of QT Interval and QT Dispersion in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Results From a Cohort of 2265 Patients With an Ejection Fraction of $\leq 40\%$. *Am Heart J* 2003; 145(1): 132–8.

Таким образом, добавление Предуктала® МВ в комплекс стандартной терапии при НС позволяет улучшить результаты лечения. Наблюдается достоверное снижение частоты ангинозных приступов, более быстрое достоверное уменьшение суммарной депрессии сегмента ST в грудных отведениях. Это отражает более значимое уменьшение степени выраженности ишемии миокарда и позволяет говорить о быстром положительном эффекте в ОГ в сравнении с ГК, а, следовательно, снижает вероятность развития острых очаговых изменений в миокарде. Уменьшение удлиненного интервала QT, который является предиктором фатальных нарушений ритма и повышает вероятность ВС, может улучшить прогноз в группе, принимающей Предуктал® МВ. Длительный прием препарата пациентами с НС обеспечивает лучшие исходы в постгоспитальном периоде.

Поступила 20/10–2008