

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТРИМЕТАЗИДИНОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. МЕТА-АНАЛИЗ

Lei Zhang¹, Yizhou Lu², Hong Jiang¹, Liming Zhang², Aijun Sun¹, Yunzeng Zou¹, Junbo Ge^{1*}

¹ Шанхайский Институт сердечно-сосудистых заболеваний, Больница Zhongshan Фуданьского Университета, Шанхай, Китай

² Отделение нефрологии центральной районной больницы Zhabei Шанхай, Китай

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology под контролем экспертов ВНОК.

Статья Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang, Liming Zhang, Aijun Sun, Yunzeng Zou, Junbo Ge «Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis» впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2012;59:913–22. © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чилигина Н.С.

Дополнительная терапия триметазином у больных хронической сердечной недостаточностью. Мета-анализ

Lei Zhang¹, Yizhou Lu², Hong Jiang¹, Liming Zhang², Aijun Sun¹, Yunzeng Zou¹, Junbo Ge^{1*}

¹ Шанхайский Институт сердечно-сосудистых заболеваний, Больница Zhongshan Фуданьского Университета, Шанхай, Китай

² Отделение нефрологии центральной районной больницы Zhabei Шанхай, Китай

Цель. Целью мета-анализа было оценить эффекты дополнительного применения триметазида (ТМЗ) при лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Введение. Современные оценки результатов клинического применения ТМЗ у больных ХСН противоречивы.

Методы. В базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, и EBM Reviews был проведен поиск рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), оценивающих лечение ТМЗ у больных ХСН, опубликованных до ноября 2010 г. Выбирали данные о дизайне РКИ, характеристиках больных и исходах. Используя модель постоянных эффектов или модель случайных эффектов, рассчитывали отношение рисков (ОР) и взвешенную разность средних (ВРС).

Результаты. Были включены 16 РКИ, в которых наблюдалось 884 больных ХСН. При лечении ТМЗ выявлено достоверное снижение частоты госпитализаций, связанных с заболеванием сердца (ОР 0,43; $p=0,03$), но статистически значимого снижения летальности от всех причин не получено (ОР 0,47; $p=0,27$). Кроме того, терапия ТМЗ была связана с увеличением фракции выброса левого желудочка (ВРС=6,46%; $p<0,0001$) и общего времени выполнения физической нагрузки (ВРС=63,75 секунд; $p<0,0001$), а также с улучшением функционального класса ХСН (New York Heart Association) (ВРС= -0,57; $p=0,0003$), уменьшением конечного систолического диаметра левого желудочка (ВРС= -6,67 мм; $p<0,0001$), уменьшением конечного диастолического диаметра левого желудочка (ВРС= -6,05 мм; $p<0,0001$) и снижением уровня натрийуретического пептида В-типа (ВРС= -203,40 пг/мл; $p=0,0002$).

Выводы. Дополнительное применение ТМЗ при лечении ХСН может снижать частоту госпитализаций, связанных с заболеванием сердца, уменьшать симптомы, улучшать функцию сердца и уменьшать структурное ремоделирование левого желудочка.

Ключевые слова: функция сердца, хроническая сердечная недостаточность, мета-анализ, прогноз, триметазидин.

РФК 2012;8(2): 242–250

*Автор, ответственный за переписку: ge.junbo2@zs-hospital.sh.cn

Это исследование получило финансовую поддержку Программы поддержки ключевых проектов национальной науки и технологии в одиннадцатом пятилетнем плановом периоде (No. 2006BAI01A04) и Национального фонда естественных наук Китая (National Natural Science Foundation of China) (No. 30871073). Авторы сообщили, что они не имели финансовых взаимоотношений, о которых следует представлять сведения в соответствии с темой этой статьи. Доктор Lei Zhang и доктор Y. Lu внесли равный вклад в эту работу. Рукопись получена 1 августа 2011, переработанная рукопись получена 18 октября 2011, принята 11 ноября 2011.

Несмотря на достижения терапии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из основных причин смертности в мире. Некоторые данные позволяют предполагать, что изменения энергетического метаболизма, такие, как высокая скорость окисления жирных кислот, могут способствовать ухудшению функции сердца при сердечной недостаточности [1,2].

Триметазидин (1-[2,3,4-триметоксибензил] пиперазина дигидрохлорид) (ТМЗ) влияет на энергообразование, усиливая производство энергии за счет окисления глюкозы и уменьшая окисление жирных кислот [3], и является эффективным при лечении стабильной стенокардии [4]. Исследования показали, что ТМЗ оказывает кардиопротективные эффекты путем уменьшения окислительного повреждения, ингибирования воспаления и апоптоза и улучшения функции эндотелия [5–7]. Поэтому ТМЗ считается перспективным кандидатом для лечения ХСН.

Этот мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) был проведен с целью оценки эффектов ТМЗ при лечении пациентов с ХСН.

Методы

Стратегия поиска и критерии отбора. Мы провели компьютерный поиск исследований в базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE и EBM Reviews по ноябрь 2010 г., используя термины «trimetazidine», «Vastarel», «Idaptan», «сердечная недостаточность», «дисфункция сердца», «нарушение функции сердца», «кардиомиопатия» и «дисфункция желудочков сердца». Исследования с соответствующими названиями также искали среди ссылок в выбранных исследованиях.

Были включены РКИ, в которых пациенты с ХСН были рандомизировано распределены в группы лечения ТМЗ или плацебо. Критериями исключения были: продолжительность лечения <4 нед; перекрестное ис-

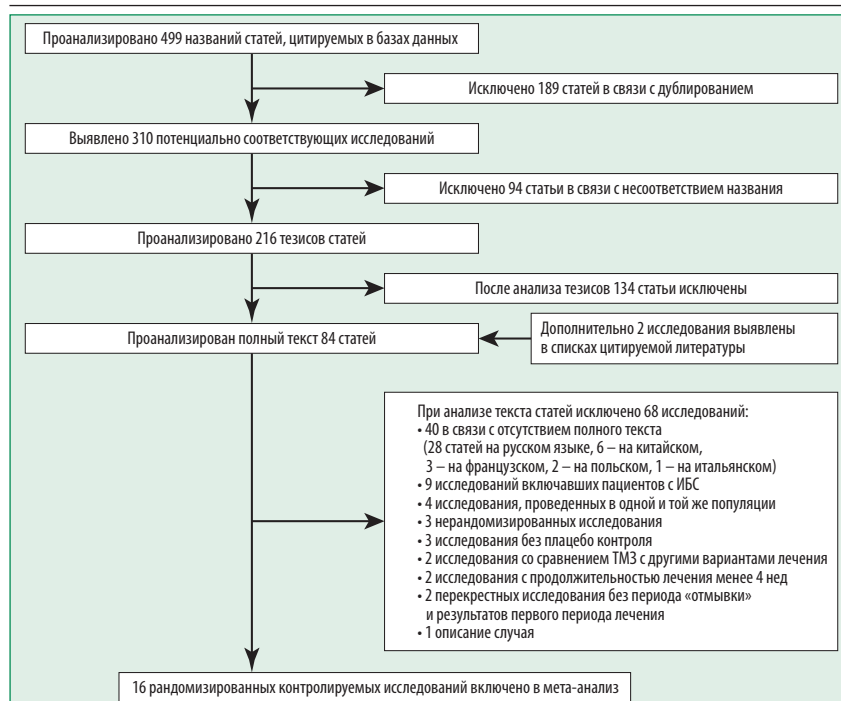


Рисунок 1. Схема последовательности выбора исследований, включенных в мета-анализ
ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТМЗ — триметазидин

питание без периода «отмывки» и отсутствие доступа к полному тексту статьи для оценки качества и извлечения данных.

Оценка качества и извлечение данных. Два исследователя независимо друг от друга рассмотрели все потенциально подходящие исследования и собрали данные о пациентах и характеристиках исследований. Качество результатов исследований было оценено с применением шкалы качества Jadad.

Синтез и анализ данных. Дихотомические данные были проанализированы с использованием отношения рисков (ОР) и их 95% доверительных интервалов, в то время как непрерывные переменные (различия между исходными показателями и показателями, полученными при последующем наблюдении) анализировались с определением взвешенной разности средних (ВРС) или стандартизованной разности средних (СРС). Объединенные данные анализировались с использованием модели постоянных эффектов, а в случае значительной гетерогенности между исследованиями применялась модель случайных эффектов. Если оцениваемые события при наблюдении отсутствовали, в обеих группах исследования добавлялась величина, равная 0,5. Статистическая гетерогенность оценивалась с помощью I^2 статистики. Мета-регрессионный анализ был проведен для оценки степени возможного влияния других независимых переменных на эффекты лечения. Анализ чувствительности (с исключением 1 исследования) был проведен для определения стабильности суммарной оценки эффектов лечения. Дополнительно, с

использованием метода скорректированной корреляции рангов Begg и теста асимметрии регрессии Egger, оценивалась статистическая ошибка, связанная с преимущественной публикацией положительных результатов. Все значения p были двусторонними, статистическая значимость была установлена на уровне 0,05. Статистический анализ проводился с использованием RevMan 5.0 (The Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания), программного обеспечения STATA 10,0 (StataCorp, College Station, Texas), и пакета «nlme» с использованием R языка 2.12.1.

Результаты

Исследования, соответствующие установленным критериям. Схема выбора подходящих для мета-анализа исследований показана на рис. 1. Кратко, из 499 первично выявленных соответствующих исследований, для детальной оценки были оставлены 84 исследования и, наконец, были проанализированы 16 РКИ [8-

23], удовлетворяющие критериям включения.

Оценки качества результатов этих РКИ представлены в онлайн-таблице 1, где кратко приведены характеристики включенных исследований. В группу лечения ТМЗ было рандомизировано распределено всего 459 пациентов, а в группу контроля — 425 пациентов. Все исследования включали пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Смертность от всех причин и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. В целом, лечение ТМЗ хорошо переносилось больными ХСН. Результаты мета-анализа показали, что смертность от всех причин при лечении ТМЗ была не ниже, чем в контрольной группе ($ОР=0,47$; $p=0,27$). Но госпитализация из-за сердечно-сосудистых заболеваний требовалась при лечении ТМЗ значительно реже, чем в группе контроля: были госпитализированы только 7 из 80 пациентов, лечившихся ТМЗ, тогда как в группе контроля были госпитализированы 17 из 76 пациентов ($ОР=0,43$; $p=0,03$) (рис. 2). Анализ чувствительности показал, что этот положительный эффект не выявляется, если исключить данные исследования Fragasso et al. [16] ($p=0,08$) или исследования Vitale et al. [22] ($p=0,07$).

Структура и функция левого желудочка. Результаты мета-анализа показали, что дополнительная терапия ТМЗ имела преимущество в сравнении со стандартной терапией с точки зрения улучшения ФВ ЛЖ ($ВРС=6,46\%$; $p<0,0001$). Также было выявлено, что терапия ТМЗ приводит к уменьшению конечного систолического диаметра левого желудочка ($ВРС = -6,67$ мм;

Таблица 1. Характеристики 16 клинических исследований, включенных в мета-анализ

Первый автор, год, № в списке литературы	Число рандомизи- рованно распре- деленных больных, n		Возраст (средняя величина, годы)		Женщины, %		Этиология (ИБС, %)	Сахарный диабет, %	ФК NYHA
	ТМЗ	Контроль	ТМЗ	Контроль	ТМЗ	Контроль			
Belardinelli et al., 2001 [8]	19	19	50	54	21	16	100	NA	II–III
Belardinelli et al., 2007 [9]	27	24	51	52	35	23	100	33	NA
Belardinelli et al., 2008 [10]	19	16	54	54	16	13	100	100	NA
Brottier et al., 1990 [11]	9	11	57	62	5(всего)*		100	NA	III–IV
Cera et al., 2010 [12]	17	13	65	70	12	15	60	37	I–III
Di Napoli et al., 2005 [13]	30	31	67	69	43	42	100	20	II–IV
Di Napoli et al., 2007 [14]	25	25	64	63	40	28	100	24	II–IV
El-Kady et al., 2005 [15]	100	100	53	53	14	22	100	34	NA
Fragasso et al., 2006 [16]	34	31	64	66	11	7	54	7	II–IV
Gunes et al., 2009 [17]	51	36	59	57	27	42	66	29	II–III
Rosano et al., 2003 [18]	16	16	66	65	31	19	100	100	NA
Sisakian et al., 2007 [19]	42	40	64	66	12	17	100	0	II–III
Thrainsdottir et al., 2004 [20]	10	10	67	66	10	20	100	100	II–III
Tuunanen et al., 2008 [21]	12	7	59	57	17	29	0	0	2,2 ± 0,3†
Vitale et al., 2004 [22]	23	24	77	76	22	8	100	26	I–III
Zemljic et al., 2010 [23]	25	22	65	66	18	25	100	NA	II–III

Первый автор, год, № в списке литературы	ФВ ЛЖ (средняя величина, %)	ТМЗ (доза, мг/день)	Продолжительность наблюдения (средняя величина)	Конечные точки
Belardinelli et al., 2001 [8]	33	60	2 мес	Побочные эффекты, сократительный ответ на добутамин, систолическая функция левого желудочка и функциональная способность
Belardinelli et al., 2007 [9]	33	60	4 нед	Побочные эффекты, эндотелий-зависимое расслабление, функциональная способность и показатели эффективности сердечно-сосудистой системы
Belardinelli et al., 2008 [10]	38	60	3 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, биохимические показатели крови
Brottier et al., 1990 [11]	25	60	6 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка
Cera et al., 2010 [12]	36	60	6 мес	Побочные эффекты, функциональный класс NYHA, электрофизиологические показатели
Di Napoli et al., 2005 [13]	31	60	18 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, СРБ
Di Napoli et al., 2007 [14]	29	60	6 мес	Побочные эффекты, функция левого желудочка, функциональный класс NYHA, тест 6-минутной ходьбы, BNP, сердечный тропонин Т
El-Kady et al., 2005 [15]	36	60	23 мес	Побочные эффекты, число приступов стенокардии/неделя, функция и структура левого желудочка, переносимость физической нагрузки
Fragasso et al., 2006 [16]	35	60	13 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, качество жизни, частота ритма сердца, артериальное давление, BNP
Gunes et al., 2009 [17]	32	60	3 мес	Функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, частота ритма сердца, артериальное давление
Rosano et al., 2003 [18]	33	60	6 мес	Функция и структура левого желудочка, частота ритма сердца, артериальное давление
Sisakian et al., 2007 [19]	33	70§	3 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, тест 6-минутной ходьбы
Thrainsdottir et al., 2004 [20]	31	60	4 нед	Побочные эффекты, функция левого желудочка, переносимость физической нагрузки
Tuunanen et al., 2008 [21]	34	70§	3 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, частота ритма сердца, артериальное давление, метаболизм миокарда
Vitale et al., 2004 [22]	29	60	6 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, число приступов стенокардии/неделя, качество жизни
Zemljic et al., 2010 [23]	55‡	70§	1 мес	Электрофизиологический индекс (корригированный интервал QT)

* процент среди всех включенных больных; † средний функциональный класс среди всех включенных больных; ‡ ФВ ЛЖ у всех включенных больных была <55%;
§ модифицированная лекарственная форма ТМЗ. BNP – мозговой натрийуретический пептид; СРБ – С-реактивный белок; ТМЗ – триметазидин; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
ФК NYHA – функциональный класс New York Heart Association

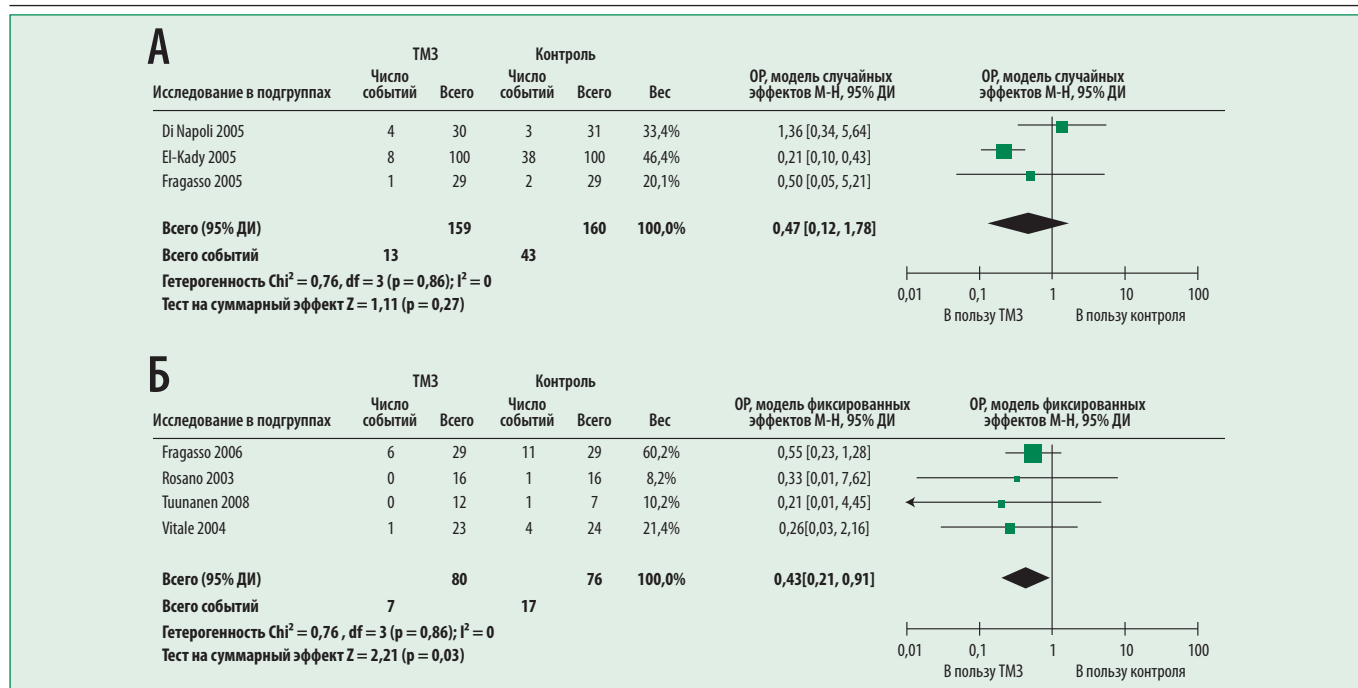


Рисунок 2. Диаграммы, представляющие влияние лечения ТМЗ на летальность от всех причин, и число госпитализаций по поводу заболеваний сердца

(А) – летальность от всех причин; (Б) – число госпитализаций по поводу заболеваний сердца; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; ТМЗ – триметазидин; М-Н – Mantel-Haenszel

$p < 0,0001$), конечного диастолического диаметра левого желудочка ($BPC = -6,05$ мм; $p < 0,0001$), и конечного систолического объема левого желудочка ($CPC = -0,61$; $p = 0,02$). Кроме того, при лечении ТМЗ наблюдалась тенденция к снижению конечного диастолического объема левого желудочка ($CPC = -0,38$; $p = 0,10$) (рис. 3).

Анализ чувствительности подтвердил результаты оценки влияния ТМЗ на ФВ ЛЖ по направлению и величине статистической значимости. По результатам мета-регрессионного анализа не было статистически значимой связи между выявленным преимуществом терапии ТМЗ и годом публикации результатов РКИ, возрастом пациентов, этиологией ХСН, исходной ФВ ЛЖ, исходным функциональным классом (NYHA, New York Heart Association), продолжительностью наблюдения. Но мы обнаружили статистически значимую связь между полом пациентов и улучшением ФВ ЛЖ ($p = 0,03$) (рис. 4). Анализ в подгруппах показал, что оригинальный препарат ТМЗ значительно увеличивал ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$), в то время как при применении модифицированной лекарственной формы ТМЗ такого эффекта не получено (табл. 2). Кроме того, как показало непременное сравнение, улучшение ФВ ЛЖ не зависело от этиологии ($p = 0,99$). Систематических ошибок, связанных с предпочтительной публикацией положительных результатов, как показали тест Egger ($p = 0,16$) и тест Begg ($p = 0,83$), не было (онлайн-рисунок 1).

Функциональная способность. Было показано преимущество лечения ТМЗ при оценке функционального класса NYHA ($BPC = -0,57$; $p = 0,0003$) и общего времени

выполнения физической нагрузки ($BPC = 63,75$ секунд; $p < 0,0001$) (рис. 5А и 5Б). Анализ в подгруппах показал, что наибольшая вероятность таких полезных эффектов при лечении ТМЗ была у больных ишемической ХСН с исходной ФВ ЛЖ $\geq 30\%$ (табл. 2).

Артериальное давление и частота ритма сердца.

Частота ритма сердца в покое в группе лечения ТМЗ была несколько ниже, чем в контрольной группе ($BPC = -2,62$ уд/мин; $p = 0,04$), тогда как существенных различий систолического артериального давления в покое ($BPC = -0,94$ мм рт. ст.; $p = 0,42$) или диастолического артериального давления в покое ($BPC = -1,86$ мм рт.ст.; $p = 0,27$) не наблюдалось (рис. 5С–5Е).

Сывороточные маркеры. Уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) существенно подавлялся при лечении ТМЗ ($BPC = -203,40$ пг/мл; $p = 0,0002$), в то время как уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ-вч) статистически значимо не снижался ($BPC = -2,45$ мг/л; $p = 0,10$) (рис. 6А и 6Б).

Корригированный QT интервал. Как показано на рис. 6С, терапия ТМЗ была связана с тенденцией, хотя и статистически не значимой, к укорочению корригированного интервала QT ($BPC = -31,32$ мс; $p = 0,07$).

Обсуждение

Основные результаты этого мета-анализа: хотя дополнительное использование ТМЗ не снижает летальность от всех причин у пациентов с ХСН, о полезных эффектах терапии ТМЗ при ХСН свидетельствуют увеличение ФВ ЛЖ и общего времени выполнения физической нагрузки, а также улучшение функционально-

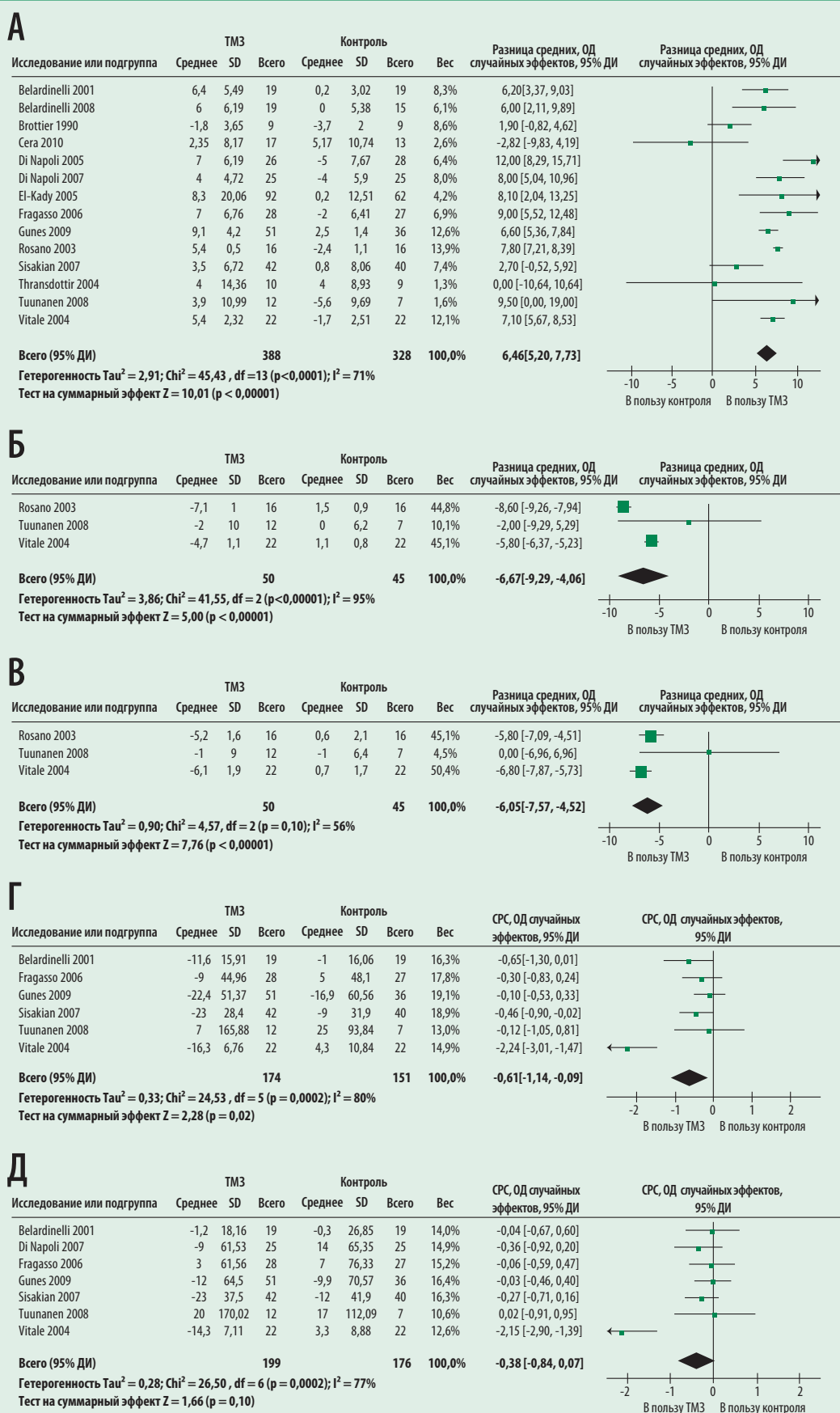


Рисунок 3. Диаграммы, представляющие влияния лечения ТМЗ на структуру и функцию левого желудочка

(А) – фракция выброса левого желудочка; (Б) – конечный систолический диаметр левого желудочка; (В) – конечный диастолический диаметр левого желудочка; (Г) – конечный систолический объем левого желудочка; (Д) – конечный диастолический объем левого желудочка; ОД – обратная дисперсия; СРС – стандартизованная разность средних; SD — стандартное отклонение. Другие сокращения указаны на рис. 2

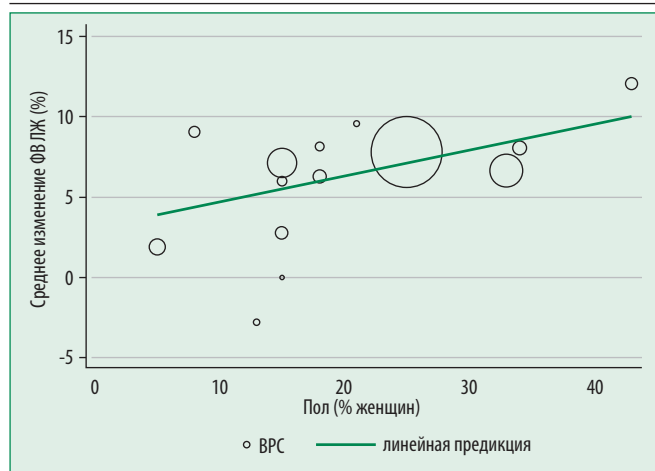


Рисунок 4. Мета-регрессионная зависимость между полом пациентов и улучшением ФВ ЛЖ
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ВРС — взвешенная разность средних

го класса NYHA, уменьшение числа госпитализаций в связи заболеваниями сердца, снижение конечного систолического диаметра левого желудочка, конечного диастолического диаметра левого желудочка, конечного систолического объема левого желудочка и уровня BNP сыворотки. Более того, наши исследования указывают, что в связи с отсутствием изменений артериального давления в покое и снижением частоты сердечных сокращений в состоянии покоя в среднем лишь на 2,6 уд/мин вышеописанные полезные эффекты могут быть гемодинамически нейтральными.

Считается, что хорошо доказанный антиишемический эффект ТМЗ опосредован снижением β -окисления жирных кислот и увеличением окисления глюкозы, в результате чего образуется больше АТФ [3,24]. Если связать эти данные с гипотезой «энергетического голода», которая предполагает, что недостаточное обеспечение АТФ лежит в основе сократительной дисфункции, развивающейся при сердечной недостаточности [25], кажется правдоподобным, что улучшение энергетического обмена в кардиомиоцитах под влиянием ТМЗ может реализоваться в усилении механической функции кардиомиоцитов, и, в конечном счете, внести вклад в улучшение функции сердца и клинических симптомов. Кроме того, стоит отметить, что ТМЗ оказывает кардиопротективные эффекты, восстанавливая процесс фосфорилирования, подавляя воспалительный ответ, окислительное повреждение и апоптоз. Также улучшаются функции эндотелия и коронарной микроциркуляции [5-7,26,27], что может обуславливать улучшение показателей ремоделирования левого желудочка. Поэтому кажется логичным, что уровень BNP, который имеет отрицательную связь с нарушением структуры и снижением функции сердца, может быть подавлен лечением ТМЗ [28].

Лечение ТМЗ может играть полезную роль не только в отношении структурного ремоделирования серд-

ца, но и электрического ремоделирования [29]. Кроме того, в патогенезе ХСН принимают участие медиаторы воспаления (например, СРБ-вч), а при лечении ТМЗ наблюдается противовоспалительное действие [6,30]. Тем не менее, против ожиданий, нам не удалось показать полезного влияния ТМЗ как на скорректированный интервал QT, так и на уровень СРБ-вч, что может быть объяснено недостаточной мощностью включенных исследований.

Оценка в подгруппах показала, что улучшение клинических симптомов и структуры левого желудочка при лечении ТМЗ было наиболее вероятным у больных ишемической ХСН, однако, это не исключает полезность лечения ТМЗ в отношении улучшения ФВ ЛЖ при неишемической ХСН. Модифицированные лекарственные формы ТМЗ были менее полезны для улучшения ФВ ЛЖ, чем оригинальная форма ТМЗ, что может быть связано с различиями их фармакокинетики [31]. Также было показано, что большую пользу от терапии ТМЗ в отношении ФВ ЛЖ скорее всего, получают женщины, это позволяет предположить, что противоречивость результатов исследований может быть обусловлена разной пропорцией женщин в этих исследованиях.

Ограничения исследования

Недостатками, имеющими отношение к этому мета-анализу были различия характеристик включенных исследований, включая возраст больных, продолжительность наблюдения и так далее. Кроме того, стоит отметить, что эти 16 РКИ включали только 884 пациента, что оправдывает выполнение более масштабных РКИ для оценки пользы ТМЗ при лечении больных ХСН.

Выводы

Дополнительное использование ТМЗ у больных ХСН может оказать благотворное влияние не только за счет улучшения клинических симптомов и структуры и функции левого желудочка, но также — уменьшая число госпитализаций по поводу заболеваний сердца. Это указывает, что ТМЗ может быть дополнительным средством для лечения ХСН.

Благодарность

Авторы признательны Dr. Tiansong Zhang из Центральной районной больницы Jing'an Шанхая, Китай за любезно предоставленную помощь при проведении статистического анализа.

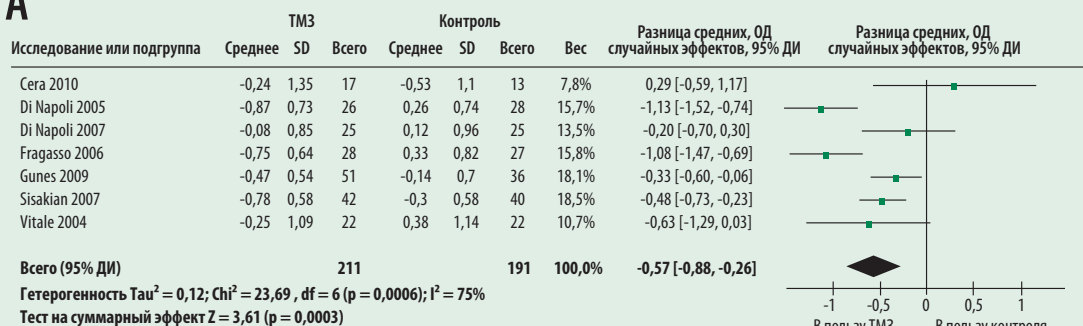
Приложение

Дополнительные таблицы и рисунки можно увидеть в онлайн-версии этой статьи.

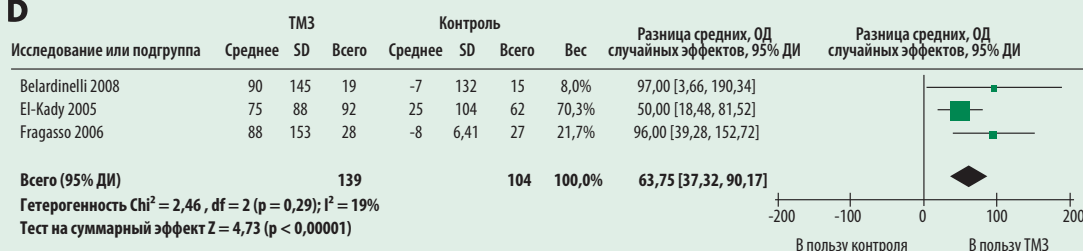
Таблица 2. Оценка эффектов терапии ТМЗ в подгруппах больных ХСН

Подгруппа	ФВ ЛЖ			Функциональный класс NYHA			КДО ЛЖ		
	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p
Возраст, лет									
≥65	7/319	6,72[4,76, 8,69]	<0,0001	5/268	-0,70[-1,09, -0,30]	0,0006	3/181	-0,79[-1,85, 0,28]	0,15
<65	7/400	6,07[4,39, 7,76]	<0,0001	2/137	-0,30[-0,54, -0,06]	0,01	4/194	-0,11[-0,40, 0,17]	0,44
Этиология (ишемическая, 100%)									
Да	10/528	6,45[4,92, 7,99]	<0,0001	4/233	-0,62[-1,01, -0,23]	0,002	4/214	-0,67[-1,45, 0,11]	0,09
Нет	4/191	6,10[2,47, 9,73]	0,001	3/172	-0,46[-1,11, 0,20]	0,17	3/161	-0,03[-0,35, 0,28]	0,83
Все больные с СД									
Да	3/85	7,11[4,98, 9,24]	<0,0001	-	-	-	-	-	-
Нет	9/575	7,00[5,27, 8,73]	<0,0001	7/402	-0,57[-0,88, -0,26]	0,0003	6/337	-0,45[-0,97, 0,08]	0,10
Исходная ФВ ЛЖ									
≥30%	11/604	6,74[5,28, 8,21]	<0,0001	5/308	-0,62[-1,00, -0,24]	0,001	5/281	-0,11[-0,34, 0,13]	0,38
<30%	3/115	5,72[2,36, 9,08]	0,0008	2/97	-0,37[-0,78, 0,04]	0,08	2/94	-1,23[-2,99, 0,52]	0,17
Тип ТМЗ									
Модифицированная форма (70 мг/день)	2/101	4,57[-1,38, 10,53]	0,13	1/82	-0,48[-0,73, -0,23]	0,0002	2/101	-0,22[-0,62, 0,17]	0,27
Оригинальная форма (60 мг/день)	12/618	6,74[5,49, 7,99]	<0,0001	6/323	-0,57[-0,97, -0,18]	0,005	5/274	-0,49[-1,13, 0,16]	0,14
Продолжительность наблюдения (мес)									
≥12	3/263	9,96[7,68, 12,23]	<0,0001	2/109	-1,01[-1,38, -0,83]	<0,0001	1/55	-0,06[-0,59, 0,47]	0,83
<12	11/456	5,76[4,40, 7,12]	<0,0001	5/296	-0,38[-0,54, 0,21]	<0,0001	6/320	-0,45[-0,99, 0,09]	0,10
Подгруппа									
	КСО ЛЖ			ЧСС в покое			САД в покое		
	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p
Возраст, год									
≥65	3/181	-0,95[-1,95, 0,05]	0,06	2/87	-2,70[-7,27, 1,87]	0,25	2/87	-1,96[-4,76, 0,84]	0,17
<65	3/144	-0,24[-0,58, 0,09]	0,15	4/189	-2,58[-5,65, 0,48]	0,10	4/189	1,05[-2,86, 4,97]	0,60
Этиология (ишемическая, 100%)									
Да	3/164	-1,08[-2,08, -0,08]	0,03	3/115	-5,83[-9,26, -2,41]	0,0008	3/115	-1,83[-4,33, 0,67]	0,15
Нет	3/161	-0,17[-0,48, 0,14]	0,29	3/161	1,35[-2,46, 5,15]	0,49	3/161	3,45[-2,10, 9,01]	0,22
Все больные с СД									
Да	-	-	-	1/32	-6,00[-11,59, -0,41]	0,04	1/32	-2,00[-4,86, 0,86]	0,17
Нет	5/287	-0,61[-1,24, 0,02]	0,06	4/206	-0,79[-4,04, 2,45]	0,63	4/206	1,73[-2,20, 5,65]	0,38
Исходная ФВ ЛЖ									
≥30%	5/281	-0,32 [-0,56, -0,08]	0,009	6/276	-2,62 [-5,16, -0,07]	0,04	6/276	-0,94[-3,22, 1,34]	0,42
<30%	1/44	-2,24[-3,01, -1,47]	<0,0001	-	-	-	-	-	-
Тип ТМЗ									
Модифицированная форма (70 мг/день)	2/101	-0,40[-0,80, -0,00]	0,05	1/19	3,00[-7,89, 13,89]	0,59	1/19	7,00[-3,05, 17,05]	0,17
Оригинальная форма (60 мг/день)	4/224	-0,78[-1,59, 0,04]	0,06	5/257	-2,94[-5,56, -0,32]	0,03	5/257	-1,37[-3,71, 0,972]	0,25
Продолжительность наблюдения (мес)									
≥12	1/55	-0,30 [-0,83, 0,24]	0,27	1/55	4,00 [-3,96, 11,96]	0,32	1/55	-1,00[-15,26, 13,26]	0,89
<12	5/270	-0,69 [-1,34, -0,04]	0,04	5/221	-3,37 [-6,06, -0,69]	0,01	5/221	-0,94[-3,25, 1,37]	0,43
ВРС – взвешенная разность средних; ДИ – доверительный интервал; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ВРС – стандартизованная разность средних; ТМЗ – триметазидин; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – число сердечных сокращений; NYHA – New York Heart Association. Другие сокращения указаны в таблице 1.									

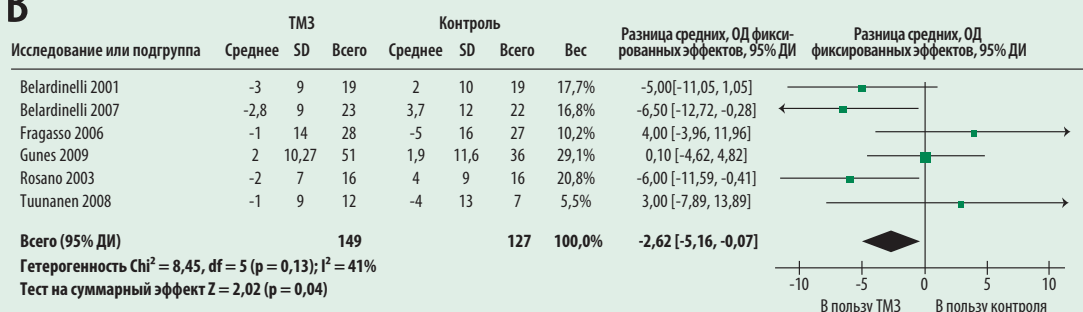
А



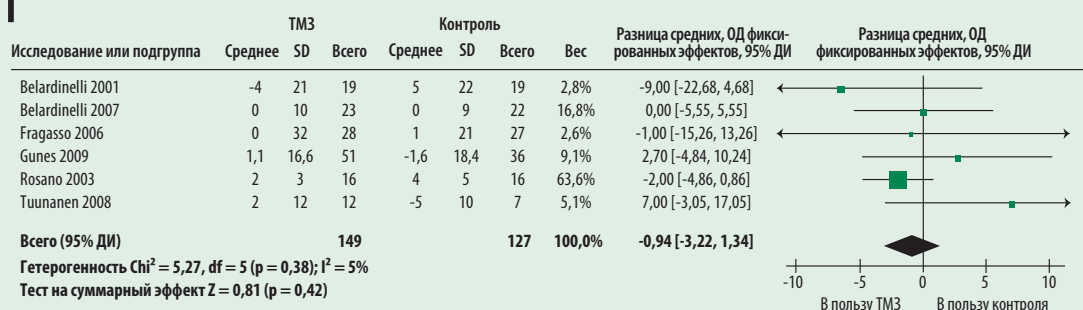
Б



В



Г



Д

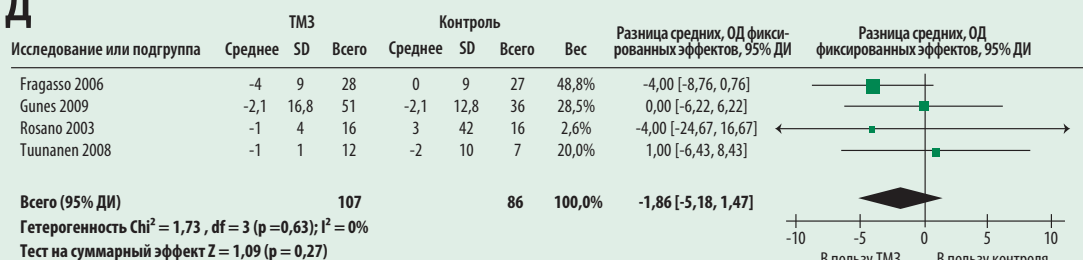


Рисунок 5. Диаграммы, представляющие влияние лечения ТМЗ на функциональную способность, артериальное давление и частоту ритма сердца

(А) – функциональный класс New York Heart Association; (Б) – общее время выполнения физической нагрузки; (В) – частота ритма сердца в покое; (Г) – систолическое артериальное давление в покое; (Д) – диастолическое артериальное давление в покое. Другие сокращения указаны на рис. 2 и 3.

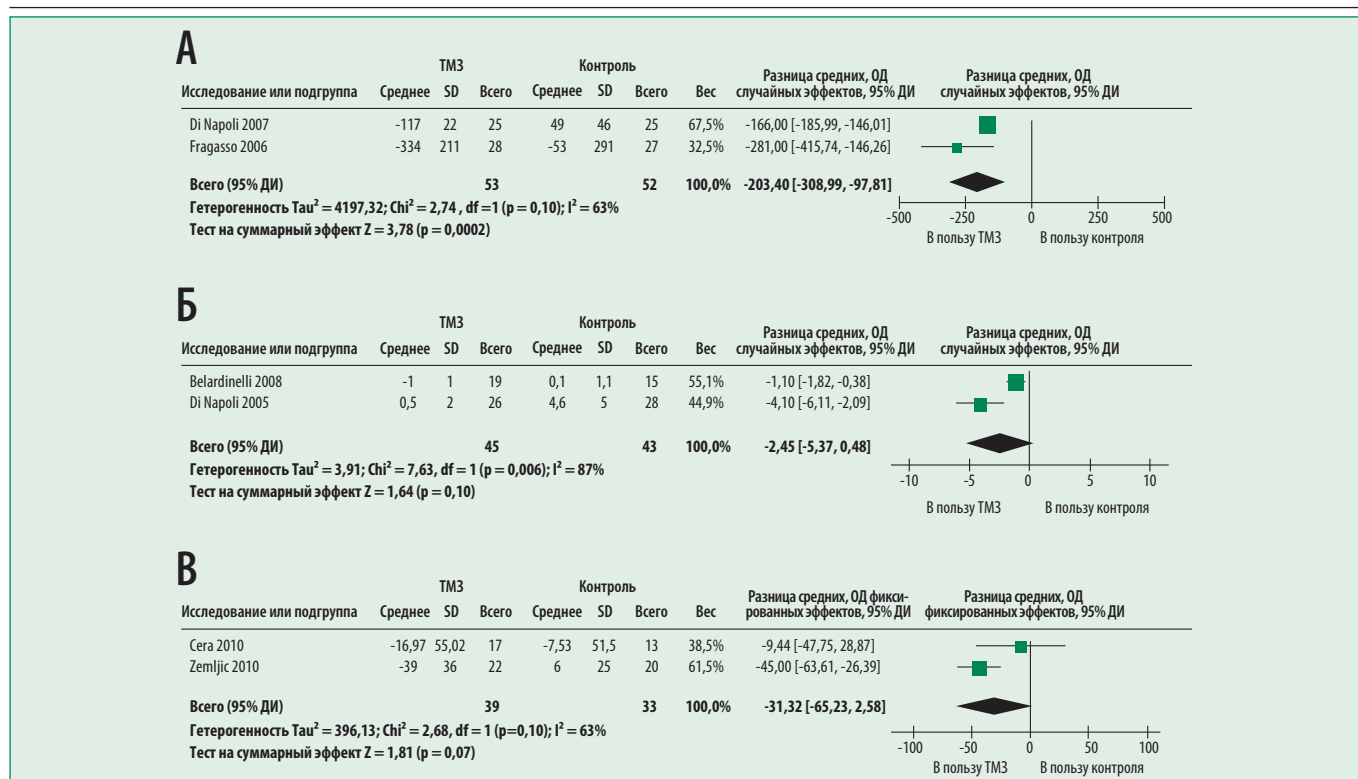


Рисунок 6. Диаграммы, представляющие влияние лечения ТМЗ на сыровороточные биохимические маркеры и на корригированный интервал QT

(А) – натрийуретический пептид В-типа; (Б) – С-реактивный белок высокой чувствительности; (В) – корригированный интервал QT
 Другие сокращения указаны в рисунках 2 и 3

Литература

- Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009;81:412–9.
- Clarke B, Wyatt KM, McCormack JG. Ranolazine increases active pyruvate dehydrogenase in perfused normoxic rat hearts: evidence for an indirect mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:341–50.
- 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.
- Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Dis* 2003;14:171–9.
- Ruixing Y, Wenwu L, Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Transl Res* 2007;149:152–60.
- Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:828–33.
- Di Napoli P, Chierchia S, Taccardi AA, et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts. *Nitric Oxide-Biol Ch* 2007;16:228–36.
- Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:2164–70.
- Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L, Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart J* 2007;28:1102–8.
- Belardinelli R, Ciani G, Gigli M, Mazzanti M, Lacalaprice F. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:611–5.
- Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:207–12.
- Cera M, Salerno A, Fragasso G, et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:24–30.
- Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:161–5.
- Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;154:602.e1–5.
- El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271–8.
- Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:992–8.
- Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, Sahin M. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. *Heart Vessels* 2009;24:277–82.
- Rosano GM, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:16.
- Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A, Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2007;62:493–9.
- Thrainsdottir IS, von Bibra H, Malmberg K, Ryden L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:101–8.
- Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250–8.
- Vitale C, Wajngaten 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;25:1814–21.
- Zemljic G, Bunc M, Vrtovec B. Trimetazidine shortens QTc interval in patients with ischemic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:31–6.
- Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions – Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997;33:243–57.
- Katz AM. Is the failing heart energy depleted? *Cardiol Clin* 1998;16:633–44.
- Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004;25:634–41.
- Deleiris J, Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial-ischemia reperfusion syndrome. *Eur Heart J* 1993;14:34–40.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease - Natriuretic peptides. *New Engl J Med* 1998;339:321–8.
- Kiyosue T, Nakamura S, Arita M. Effects of trimetazidine on action potentials and membrane currents of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:1301–11.
- Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988–98.
- Genissel P, Chodjania Y, Demolis JL, Ragueneau J, Jallion P. Assessment of the sustained release properties of a new oral formulation of trimetazidine in pigs and dogs and confirmation in healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2004;29:61–8.