

ПРОБЛЕМА ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ТРИМЕТАЗИДИН МВ – ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.Е. Чекулдаева¹, С.В. Обухова¹, А.А. Симаков^{2*}, Л.В. Поляева¹, Е.И. Рязанова¹

¹ Медико-санитарная часть № 2. 443008, Самара, Физкультурная ул., 33а

² Самарский медицинский институт «Реавиз». 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин — эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца

Л.Е. Чекулдаева¹, С.В. Обухова¹, А.А. Симаков^{2*}, Л.В. Поляева¹, Е.И. Рязанова¹

¹ Медико-санитарная часть № 2. 443008, Самара, Физкультурная ул., 33а

² Самарский медицинский институт «Реавиз». 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227

Цель. Изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией путем их комплексного применения с триметазидином.

Материал и методы. В исследование были включены 55 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС, стабильная стенокардия). Пациенты рандомизированы в группы приема триметазидина 35 мг 2 раза в сутки (основная группа) и плацебо (контрольная группа) в дополнение к стандартной терапии. Исходно и через 2 мес приема препаратов, и через 2 мес после их отмены у пациентов определяли тяжесть ИБС с оценкой суточной частоты ангинозных приступов, количества потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина, физической активности методом парных велоэргометров с расчетом пороговой мощности и объема выполненной работы.

Результаты. В основной группе по сравнению с контрольной группой отмечали значимое сокращение количества потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: через 1 мес — на 61,8%, через 2 мес — на 72,5%. После отмены исследуемых препаратов низкий уровень потребления нитроглицерина в сравнении с исходным ($p < 0,05$) сохранялся в течение 2 мес. В группе 1 отмечали статистически значимое повышение пороговой мощности: через 1 мес — на 32,3%, через 2 мес — на 37,5% в сравнении с исходным уровнем и при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Заключение. Триметазидин в комплексной терапии стабильной стенокардии обладает высокой клинической эффективностью.

Ключевые слова: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, триметазидин, дженерики.

РФК 2012;8(4):515–520

The problem of interchangeability of drug products. Trimetazidine is an effective treatment of patients with ischemic heart disease

L.E. Chekuldaeva¹, S.V. Obukhova¹, A.A. Simakov^{2*}, L.V. Poljaeva¹, E.I. Rjazanova¹

¹ Medical Care Unit №2. Fizkulturnaya ul. 33a, Samara, 443008 Russia

² Samara Medical Institute "Reaviz". Chapayevskaya ul. 227, Samara, 443001 Russia

Aim. To study the possibility of enhancing the antianginal effect of long-acting nitrates by their combination with trimetazidine in patients with stable angina.

Material and methods. Patients with ischemic heart disease (IHD, stable angina; $n=55$) were included into the study. Patients were randomized to receive trimetazidine 35 mg 2 times a day (intervention group) or placebo (control group) in addition to standard therapy. A daily number of angina attacks, amount of short-acting nitroglycerin tablets consumed per week, exercise tolerance by the bicycle ergometry with the calculation of the threshold power and the work capacity were assessed at baseline and after 2 months of the drugs taking, as well as 2 months after the drugs withdrawal.

Results. Significant reduction in nitroglycerin tablets consumption (1 month — by 61.8%, after 2 months — 72.5%, $p < 0.05$) were found in the intervention group compared with the control group. Low intake of nitroglycerin compared with baseline ($p < 0.05$) was maintained for 2 months after discontinuation of study drug. Significant increase in the threshold power (1 month — by 32.3%, after 2 months — 37.5%, $p < 0.05$) was observed in the intervention group compared to baseline and with the control group.

Conclusion. Trimetazidine in the treatment of stable angina has high clinical efficacy.

Key words: angina, ischemic heart disease, trimetazidine, generics.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):515–520

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctor-simakov@rambler.ru

Вопросы взаимозаменяемости лекарственных средств — это наиболее сложные вопросы фармацевтического рынка. За последние несколько лет затраты на данную статью расходов выросли в пять раз, в связи с чем часто возникает проблема приверженности пациента назначенной терапии. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств (ЛС) в настоящее время обсуждается довольно активно на самых разных уровнях, и в нашей стране, и за рубежом. Она имеет как чисто терапевтическую, так и довольно актуальную экономическую подоплеку. Трактовка понятия «взаимозаменяемость ЛС» очень сильно за-

висит от мнения разных специалистов и опыта применения ими ЛС.

В законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2012 г. дается определение оригинальным и воспроизведенным лекарственным средствам. Оригинальное лекарственное средство — лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов.

Воспроизведенное лекарственное средство — лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства.

Проблема эквивалентности воспроизведенных ЛС (дженериков) стоит достаточно остро ввиду большого количества на рынке препаратов различных произво-

Сведения об авторах:

Чекулдаева Людмила Евгеньевна — главный врач

МСЧ №2 г. Самары

Обухова Светлана Вячеславовна — зав. поликлиникой той же МСЧ

Симаков Александр Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры клинической медицины Самарского медицинского института «РЕАВИЗ», главный кардиолог г. Самары

Поляева Лариса Владимировна — врач-кардиолог МСЧ №2 г. Самары

Рязанова Евгения Ивановна — врач-кардиолог той же МСЧ

дителей. Этот вопрос является актуальным во всем мире, но в нашей стране в последние два десятилетия он приобрел особую значимость, поскольку мы оказались не готовы к огромному потоку ЛС. Наша регуляторная система, научная база и все понятия были адаптированы для рынка, страдающего от дефицита ЛС. Теперь же ситуация изменилась кардинально. Российский фармацевтический рынок насыщен большим количеством препаратов. По некоторым действующим веществам (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, диклофенак натрия, метамизол натрия, эналаприла малеат, ципрофлоксацин гидрохлорид и др.) еще 10 лет назад было зарегистрировано несколько сотен препаратов разных производителей (с учетом разных лекарственных форм и дозировок). Сейчас число соответствующих препаратов немного снизилось, но это проблему дженериков ни в коей мере не снимает [1].

Перед врачом стоит нелегкий выбор: дженерик или оригинальный препарат? И если дженерик, то какой именно, ведь их так много. Будет ли лечение дженерическим препаратом настолько же эффективно и безопасно, как лечение оригинальным препаратом?

На эти вопросы очень важно ответить при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Судьба этих больных, составляющих существенную часть контингента, наблюдаемого врачами, во многом зависит от адекватности проводимого амбулаторного лечения, от качества и своевременности диагностики тех клинических форм болезни, которые требуют оказания больному неотложной помощи или срочной госпитализации.

По статистике в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 48% населения, повышенное кровяное давление вызывает 51% смертей от инсультов и 45% случаев ишемической болезни сердца (по данным ВОЗ на 2012 г.). ИБС в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах. В России в 2010 г. зарегистрировано 7 374 400 больных с ишемической болезнью сердца. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 млн. человек. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую деятельность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [2].

ИБС — это патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. В терапии ИБС используются антиангинальные препараты: нитраты, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК). Также в терапии ИБС применяются антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В настоящее время важное место в фармакотерапии ИБС занимают препараты метаболического и кардиопротек-

тивного действия [3]. Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным методом лечения больных ИБС.

Отсутствие влияния на параметры системной гемодинамики, высокая клиническая и биологическая активность миокардиальных цитопротекторов представляют особый интерес при лечении пациентов с ИБС. При дефиците кислорода в условиях временной или постоянной ишемии миокарда метаболизм глюкозы заканчивается на этапе пирувата, что сопровождается снижением выработки энергии примерно в 20 раз. Кроме того, формируется метаболический ацидоз, приводящий к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и натрия. Усугубляет ситуацию конкурентное — в условиях ишемии — окисление жирных кислот, исходом которого являются внутриклеточный ацидоз и еще большее накопление натрия и кальция. Возникающие метаболические нарушения, в конечном счете, и приводят к снижению сократимости миокарда и дальнейшему прогрессированию заболевания [3].

Первые попытки оптимизации метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца были сделаны более 50 лет назад. Препаратами, призванными улучшить состояние энергообмена миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, стали средства, способствующие потреблению и анаболизму макроэргических соединений (АТФ). Традиционно в данную группу включают витамины группы В (особенно В1, В6, В12 и др.), инозин (рибоксин) и инозит (который также считается витамином группы В). Также ранее использовался препарат трифосаденин, оказывающий цитопротективное действие и улучшающий мозговое и коронарное кровообращение [3]. На определенном этапе развития медицинской науки эти препараты были достаточно известны и широко использовались в клинической практике, однако опыт их клинического применения не содержит доказательной базы эффективности такой терапии.

В середине 1980-х гг. был разработан препарат триметазидин, принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода [3].

Триметазидин рекомендован Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 1997 г. в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения. Эти рекомендации ЕОК подтверждены в 2006 г. [5]

Триметазидин модифицированного высвобождения — единственный миокардиальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства. Триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, АК и нитратов, а так-

же в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [6].

Началу многих исследований и рекомендаций положил оригинальный препарат Предуктал® МВ. Серьезным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость, в которой 80% затрат приходится на его экспериментальное и клиническое изучение.

Однако для многих стран с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных препаратов ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Использование препаратов-дженериков помогает решить эту проблему.

Увеличение доли дженерических препаратов на лекарственном рынке — закономерная и неизбежная тенденция во всем мире. В этой связи оценка их качества, терапевтической эквивалентности и эффективности становится ключевой для оптимизации фармакотерапии [7], особенно для больных с ИБС.

Самое важное для нас понятие — терапевтическая эквивалентность. Важное, потому что ближе всего стоит к пониманию того, какие препараты могут быть взаимозаменяемы. Согласно определению ВОЗ, взаимозаменяемый лекарственный препарат — это препарат, который является терапевтически эквивалентным при сопоставлении с препаратом сравнения, и на который препарат сравнения можно заменить в клинической практике [8]. Такая же позиция отражена и в документах FDA США [9].

Но согласно нашему законодательству от производителя дженерика требуется только исследование биоэквивалентности — то есть два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного средства в организме. Возникает вопрос, может ли терапия препаратами-дженериками реально обеспечить тот результат в отношении улучшения прогноза жизни больных, который был доказан в крупных контролируемых исследованиях, использовавших оригинальные препараты? Формальная точка зрения гласит, что если препарат-дженерик зарегистрирован (т.е. предполагается, что имеются данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату), то он терапевтически эквивалентен оригинальному препарату. Однако очень многие исследователи высказывают сомнения по поводу того, всегда ли этих данных достаточно, чтобы гарантировать реальную терапевтическую эквивалентность дженерика оригинальному препарату. Существует несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия. Во-первых, исследование биоэквивалентности выполняется у здоровых добровольцев, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от таковой

у больных. Во-вторых, при изучении биоэквивалентности, за редким исключением, исследуется действие разовых доз препаратов, при регулярном применении параметры фармакокинетики могут существенно меняться. В-третьих, при изучении биоэквивалентности далеко не всегда есть возможность определить метаболиты лекарственных препаратов, многие из которых могут обладать собственной фармакологической активностью. В-четвертых, при исследовании биоэквивалентности, как правило, не определяют наличие наполнителей и примесей, содержание которых может быть различным в оригинальном препарате и дженерике, и которые могут (хотя и не должны) обладать собственной фармакологической активностью [10].

Крайне важно знать, обеспечивают ли существующие правила регистрации препаратов-дженериков их реальную клиническую эквивалентность оригинальным препаратам. Одним из важных критериев выбора препарата является его терапевтическая эквивалентность, доказывающая, что в терапевтическом плане дженерик полностью может заменить оригинальный препарат по своему действию. Назначив дженерик и получив у пациента отсутствие действия, врач сталкивается с необходимостью поиска замены, чем ввергает больного в еще большие расходы, либо процесс излечения сильно затягивается во времени с вялой положительной динамикой. 61 ФЗ дает определение терапевтической эквивалентности как виду клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении.

Выбор лекарственного препарата врачом должен в первую очередь основываться на клинических данных. Это касается выбора препарата внутри класса, выбора лекарственной формы и, особенно, выбора между оригинальным препаратом и дженериком (или между двумя дженериками).

В связи с вышесказанным нам было интересно изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией путем их комплексного применения с отечественным триметазидином (Депренорм® МВ) в нашей клинической практике.

Депренорм® МВ (триметазидин) производится ЗАО «Канонфарма продакшн» — современной компанией новой генерации российских производителей, строящих свой бизнес в соответствии с передовыми тенденциями развития фармацевтического рынка и отвечающих современным стандартам качества.

В производстве Депренорма® МВ используется оригинальная матрица модифицированного высвобож-

дения, которая получила Евразийский патент №009810, изготовленная из оптимально подобранных количеств гидрофобных и гидрофильных производных эфиров целлюлозы и производного поливинилпирролидона (коповидона), что позволяет обеспечить пролонгированное высвобождение препарата и стабильно поддерживать эффективную концентрацию в плазме крови в течение суток. Известно также, что использование коповидонов значительно улучшает биодоступность препарата.

Важно отметить, что терапевтическая эквивалентность препаратов ЗАО «Канонфарма продакшн» оригинальным препаратам доказана в исследовании КАРДИОКАНОН, которое было посвящено сравнению комплексной терапии больных ИБС оригинальными и дженерическими препаратами [11]. По имеющимся у нас данным, это первое в России исследование по сравнительной оценке комплексного фармакологического вмешательства, которое основано на применении либо оригинальных препаратов, либо соответствующих дженериков для лечения больных со стабильным течением ИБС.

В доступной литературе опубликовано достаточно большое количество работ, посвященных усилению эффективности действия основных антиангинальных препаратов (нитратов, БАБ и АК) при лечении стабильной стенокардии в сочетании с триметазидином. Однако неясно, с какими именно группами наиболее выражен этот эффект. Весьма противоречивы и данные о применении триметазидина при лечении ХСН вследствие ИБС, хотя есть информация, что дополнительное использование триметазидина у больных с ХСН может уменьшить госпитализацию по сердечно-сосудистым заболеваниям, улучшает клинические симптомы и сердечную функцию, одновременно улучшая ремоделирование левого желудочка [12].

Цель работы: изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией путем их комплексного применения с триметазидином, обладающим метаболической активностью.

Материал и методы исследования

В рандомизированное плацебо контролируемое исследование включено 55 пациентов в возрасте 48–62 лет с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК), длительно (более 6 мес) принимающих пролонгированные препараты нитроглицерина (Нитронг форте 3–4 табл/сут).

Критерии включения: возраст больных <65 лет; стенокардия напряжения II–III ФК; противопоказания или непереносимость БАБ; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: гемодинамически и кли-

нически значимые клапанные пороки сердца; иная клинически значимая патология, способная повлиять на результаты исследования; противопоказания к приему нитропрепаратов.

Все больные получали статины, дезагреганты и ингибиторы АПФ. В качестве основного антиангинального препарата назначались нитраты. При наличии признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) пациенты дополнительно получали сердечные гликозиды и диуретики.

Пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (n=28) на фоне продолжающейся в прежних дозах терапии нитратами в течение 2 мес принимали триметазидин (Депренорм® МВ, ЗАО «Канонфарма продакшн») в суточной дозе 35 мг 2 раза в день. В контрольную группу входили 27 больных, принимавших плацебо.

У всех больных на фоне приема постоянной суточной дозы пролонгированных нитратов, традиционного образа жизни и неизменной физической активности методом парных велоэргометрий оценивали физическую толерантность с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы (ВР) на последнем этапе нагрузки, учитывали суточную частоту ангинозных приступов, количество потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина. Исходно, через 1 и 2 мес лечения, а также через 1 и 2 мес после окончания приема триметазидина проводилось суточное холтеровское мониторирование с оценкой частоты, продолжительности периодов ишемии и суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношение суточного количества болевых/безболевых периодов ишемии.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) был принят равным 0,05. Достоверность значений оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена. Качественные, дискретные количественные при ненормальном распределении величины оценивали методами непараметрической статистики Майн-Уини, χ^2 .

Результаты

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы между собой (табл.1). Обращала на себя внимание высокая распространенность курения и артериальной гипертензии. В обеих группах наиболее часто определялся II ФК ХСН. Исследование закончили все пациенты обеих

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа (n=28)	Контрольная группа (n=27)
Возраст, годы	56,8±1,4	54,4±1,2
ИМТ, кг/м ²	9,5±1,2	10,2±2,2
Курение, %	85,6	78,9
Артериальная гипертензия, %	88,1	85,5
Сахарный диабет, %	12,2	10,1
Функциональный класс ХСН, %		
- II	66,5	58,9
- III	33,5	41,1
Фибрилляция предсердий, %	8,1	7,5

групп. Частота побочных эффектов в обеих группах была одинакова и была представлена, в основном, наличием головной боли.

Динамика параметров физической толерантности и степени ишемии миокарда больных, отмеченная в ходе исследования, представлена в табл. 2. Исходно на фоне антиангинальной терапии нитратами как в основной, так и в контрольной группах выявлена сниженная толерантность к физической нагрузке (ПМ – 74,6±6,9 Вт и 71,7±5,2 Вт, соответственно). При этом отмечено 8,1±0,4 и 8,7±0,4 периодов ишемии в сутки в основной и контрольной группах, соответственно, и продолжительностью 767,7±22,1 сек/сут и 839,7±20,2 сек/сут, соответственно. Суммарный интеграл смещения сегмента ST составил, соответственно – 197±5,1 мВхсек/сут и 211,4±6,9 мВхсек/сут. Отношение болевых/безболевых периодов ишемии в сутки в основной группе составило 1,86±0,12, в контрольной – 1,97±0,15. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной антиангинальной эффективности потребляемых больными пролонгированных нитратов.

Анализ результатов исследования показал, что в основной группе больных наблюдалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес – на 32,3%, че-

рез 2 мес – на 37,4% ($p<0,05$ в сравнении с исходным уровнем и при сравнении с контрольной группой по критерию χ^2). Как через 1, так и через 2 мес после отмены препарата величина ПМ сохранялась на уровне, значительно ($p<0,05$) превышающем исходный (соответственно, на 29,6% и 24,5%). Объем ВР в основной группе также увеличился: через 1 мес лечения – на 48,2%, через 2 мес – на 91,8%. Через 1 мес после отмены препаратов на фоне продолжающегося приема нитратов ВР в основной группе превышала исходный уровень на 23,1%, через 2 мес – на 26,3%. На фоне сочетанной терапии в основной группе отмечено уменьшение частоты (на 39,6% – через 1 мес, на 55,4% – через 2 мес), продолжительности (на 57% и 67,8% соответственно) периодов ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ (табл. 2). В результате 2-х месячной терапии в основной группе соотношение числа болевых и безболевых периодов ишемии существенно уменьшилось (на 24,0%; $p<0,05$ по критерию χ^2) и составило 1,33±0,08. В контрольной группе значение указанного параметра не изменилось (1,82±0,13). За период лечения в основной группе сократилась величина суммарного интеграла депрессии ST за сутки (на 67,1%). Обращает внимание, что указанные параметры сохранялись на достигнутом уровне и достоверно отличались от их исходных значений в течение 2 мес после отмены триметазидина. В основной группе также сократилось количество потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: через 1 мес – на 61,8%, через 2 мес – на 72,5%. После отмены триметазидина низкий уровень потребления нитроглицерина в сравнении с исходным ($p<0,05$) сохранялся в течение 2 мес. Полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема триметазидина у больных стабильной стенокардией и способности препарата сохранять эффект последствия в течение 2 мес. Прием плацебо не отразился на величине исследуемых показателей.

Таблица 2. Динамика параметров физической толерантности и степени ишемии миокарда больных ИБС на фоне терапии в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=28)			Контрольная группа (n=27)		
	Исходно	Через 1 мес лечения	Через 2 мес лечения	Исходно	Через 1 мес лечения	Через 2 мес лечения
Эпизоды ишемии, п/сут	8,1±0,4	4,9±0,5*	3,7±0,4*	8,7±0,4	8,5±0,4	8,8±0,4
Длительность ишемии, сек/сут	767,3±22,1	356,1±11,9	251,2±18,2*	839,7±20,2	820,4±27,1	814,2±25,9
Депрессия ST, (мВ х сек/сут)	197,4±5,1	118,4±5,0*	84,8±4,1*	211,4±6,9	227,0±7,9	213,8±6,9
Болевая/безболевая ишемия	1,76±0,11	1,35±0,08*	1,33±0,04*	1,97±0,13	1,89±0,12	1,82±0,12
Потребность в нитроглицерине, табл/нед	10,5±0,4	4,1±0,2*	3,1±0,2*	10,6±1,5	10,7±1,8	9,1±2,2
Пороговая мощность, Вт	74,6±6,9	112,1±7,6*	116,3±7,4*	71,7±5,1	86,8±3,7	81,3±6,1
Выполненная на последнем этапе работа, Вт/мин	172,4±8,6	265,3±11,9*	330,6±14,5*	187,7±9,8	221,2±10,4	191,6±10,2

* $p<0,05$ в сравнении с исходным значением

Обсуждение.

При длительном применении нитратов довольно быстро развивается резистентность к проводимой терапии, и увеличение дозы препарата при этом существенно ситуацию не изменяет. По современным взглядам, пролонгируемые нитраты оказывают свой вазодилатирующий эффект за счет образовавшегося под их действием экзогенного оксида азота, который вырабатывается эндотелием и затем обеспечивает релаксацию сосудов [13]. Также хорошо известно, что при ИБС развитие резистентности к нитратам и нарушения тонуса сосудов связаны с активацией процессов свободнорадикального окисления, приводящей к снижению активности антиоксидантных ферментов. Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, а также способность регулировать активность ключевого этапа энергетического метаболизма миокарда — бета-окисления свободных жирных кислот, по-видимому, и являются факторами, объясняющими усиление антиангинальной эффективности пролонгируемых нитратов у больных стабильной стенокардией.

Триметазидин легко проникает через клеточные мембраны, так как находится в неионизированном состоянии при физиологических значениях pH. Биодоступность триметазидина — 90%, так как после приема внутрь он практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гистогематические барьеры, связь с белками плазмы крови — 16%, выводится почками (около 60% — в неизмененном виде). Триметазидин блокирует окисление свободных жирных кислот (СЖК), подавляя активность 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-KAT), тем самым уменьшая образование ацетил-КоА и НАД-Н, способствует разблокированию пируватдегидрогеназы и переключению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию

глюкозы путем более «рентабельного» получения энергии — гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы в цикле Кребса) [4]. Избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, в этих условиях направляется на синтез фосфолипидов, что обуславливает мембранопротекторные свойства триметазидина.

Основные метаболические эффекты триметазидина включают:

- 1) угнетение окисления СЖК
- 2) усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ
- 3) нормализацию трансмембранных ионных потоков
- 4) уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена
- 5) уменьшение внутриклеточного ацидоза.

Эти эффекты обеспечивают способность триметазидина улучшать обмен мембранных фосфолипидов, снижать пассивную проницаемость мембран, а также повышать их устойчивость к гипоксическому повреждению в условиях гипертонии миокарда, что и проявляется в усилении действия пролонгированных нитратов.

Заключение

Назначение дженерика триметазидина (Депренорм МВ®) в суточной дозе 35 мг 2 раза в день больным ИБС стабильной стенокардией напряжения увеличивает физическую толерантность принимающих пролонгированные нитраты, уменьшает развитие резистентности к ним. Применение указанного препарата улучшает клиническое течение стенокардии и повышает антиангинальную эффективность пролонгированных нитратов при их длительном применении.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Dorofeev V.L. Approaches to assessing the interchangeability of medicines. *Remedium* 2011; 12: 51–57. Russian (Дорофеев В.Л. Подходы к оценке взаимозаменяемости лекарственных средств. *Ремедиум* 2011; 12: 51–57).
2. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1–24. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2: 1–24).
3. Kosarev V.V., Babanov S.A. Clinical features of modern pharmacology cytoprotectors. *Russkij Medicinskij Zhurnal* 2011; 26:1619–22. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Особенности клинической фармакологии современных цитопротекторов. *РМЖ* 2011; 26:1619–22).
4. Kantor P., Lucien A., Kozak R. et al. 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. *Circulation Res* 2000; 17: 580–588.
5. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris — executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–1381.
6. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 4: 1–42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2008; 7(6) Приложение 4: 1–42).
7. Nedogoda S.V., Petrov V.I. Evidence-based medicine and medical advertising. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2010; (12): 3–8. Russian (Недогода С.В., Петров В.И. Доказательная медицина и медицинская реклама. *Справочник Поликлинического Врача* 2010; (12): 3–8).
8. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series 2006; 937 Annex 7: 347–90.
9. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 32nd ed., FDA, 2012. Available on: <http://www.fda.gov/ucm/groups/ucm/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071436.pdf>. Date of access: 23/08/2012.
10. Marcevic S.Ju., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original drugs and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interoperability? *Vestnik Roszdravnadzora* 2009; (4): 48–51. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? *Вестник Росздравнадзора* 2009; (4): 48–51).
11. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Rational Pharmacother Card* 2012; 8(2): 179–184. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *РФК* 2012; 8(2): 179–184).
12. Zhang L., Lu Y., Jiang H. et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 913–22.
13. Feilisch M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle cells and endothelial cells. *Biochem Biophys Commun* 1991; 180: 286–293.

Поступила: 10.08.2012

Принята в печать: 10.08.2012