УДК 616.12-009.72-08

**РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ**

**Абдуллаева Умида Курбановна**

*Абдуллаева Умида Курбановна, ассистент кафедры Пропедевтика внутренних болезней и клинической фармакологии*

*Бухарский государственный медицинский институт, город Бухара, Узбекистан*

***Аннотация.*** *В работе приведены результаты исследование клинической эффективности включения предуктала-МВ в состав комплексной терапии 40 случаев стабильной стенокардией II функционального класса.Артериальная гипертензия имела место у 72,3% больных, сахарный диабет 2 типа – у 7,2%. Пациенты получали стандартную терапию + Предуктал МR 35 мг 2 раза/сут. Переносимость препарата Предуктал МR оценили как отличную и хорошую в общей сложности 95% врачей (5 чел.) и 90% пациентов (36 чел.). После 8 недельной терапии желание продолжить лечение Предукталом МR изъявили 90% больных. 8 недель терапии Предукталом МR привели к статистически достоверному снижению частоты ангинозных приступов в неделю на 50,5% или в 2 раза.*

*Таким образом, предуктал МR может служить препаратом выбора при лечении стабильной стенокардии напряжения II функционального класса.*

***Ключевые слова:*** *стабильная стенокардия, метаболическая терапия, Предукталом МR.*

***Abstract.***

*The results of the study of the clinical efficacy of the inclusion of preductal-MB in the complex therapy of 40 cases of stable angina of functional class II are presented. Arterial hypertension occurred in 72.3% of patients, type 2 diabetes mellitus - in 7.2%. Patients received standard therapy + Preductal MR 35 mg 2 times / day. Tolerability of the drug Preductal MR was assessed as excellent and good by a total of 95% of physicians (5 patients) and 90% of patients (36 people). After 8 weeks of therapy, 90% of patients expressed a desire to continue treatment with Preductal MR. 8 weeks of treatment with Preductal MR resulted in a statistically significant decrease in the frequency of anginal attacks per week by 50.5% or 2 times.*

*Thus, the preductal MR can serve as a drug of choice in the treatment of stable angina pectoris of the second class functional class.*

*Key words: stable angina, metabolic therapy, Preductal MR.*

**Введение.** Частота стабильной стенокардии напряжения (ССН) резко увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1-1% в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет и у мужчин с 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет. Смертность от болезней системы кровообращения в Узбекистане составила в 2010 году 56,7% смертности от всех причин.

Стабильная стенокардия напряжения – наиболее часто диагностируемая форма ИБС, в основе которой в большинстве случаев лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий. С этим заболеванием встречаются не только кардиологи и терапевты, но и врачи других специальностей.

Принятые в 2013 г. рекомендации Европейского общества кардиологов [1] касаются средств, улучшающих прогноз при стабильной стенокардии; к ним отнесены ацетилсалициловая кислота, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа. К антиишемическим средствам 1-й линии терапии, влияющим на качество жизни пациентов, отнесены нитраты короткого действия, β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), к средствам 2-й линии терапии – ряд средств, включая препараты метаболического действия (триметазидин МВ), которые могут быть использованы в качестве дополнения к стандартным средствам (БАБ, АК и др.) или в качестве альтернативы им при плохой переносимости (класс доказательств IIВ, уровень доказательности В) [3].

Препарат Предуктал МR (фирма Servier, Франция) переключает энергетический метаболизм миокарда с окисления жирных кислот на окисление глюкозы за счет ингибирования ацетил-КоА-ацилтрансферазы, ключевого фермента окисления жирных кислот в митохондриях [2].

**Цель исследования.** Оценить эффективность и переносимость Предуктала МR (фирма Servier, Франция) при лечении стабильной стенокардии напряжения (ССН) II функционального класса (ФК).

**ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

Несколько исследований показало, что по отдельности или в дополнение к блокаторам кальциевых каналов (БКК) ТМЗ является эффективной стратегией лечения у пациентов с хронической стабильной стенокардией, а также с ишемической кардиомиопатией в добавление к обычному лечению [4]. Кроме того, клинические испытания доказали эффективность этого метаболического агента при рефрактерной стенокардии и подтверждают высокую пользу, связанную с добавлением этого метаболического модулятора к классическим гемодинамическим препаратам, таким как БАБ или пролонгированные нитраты [6].

В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [15] было показано, что добавление пролонгированного нитрата (изосорбида динитрата) эффективно и более выражено в первые 4 недели лечения; эффективность ТМЗ нарастает к 12-й неделе и достоверно превосходит эффект нитратов по снижению частоты приступов стенокардии и в дальнейшей потребности в приеме нитратов короткого действия, что напрямую повлияло на улучшение качества жизни пациентов. В исследовании TRIMPOL II (рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое) на 426 пациентах со стабильной стенокардией), добавление триметазидина (ТМЗ) (20 мг х 3 раза в день) или плацебо в дополнение к приему метопролола, привело к увеличению времени до появления депрессии сегмента ST при нагрузочном тестировании, толерантности к физической нагрузке, общей рабочей нагрузки, снижению среднего потребления нитратов и частоты приступов стенокардии, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [16].

Эффективность и переносимость ТМЗ в сочетании с гемодинамическими препаратами (БАБ или нитраты длительного действия) была оценена в исследовании ТАСТ (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [18].

В другом рандомизированном, двойном слепом, контролируемом исследовании у больных стенокардией с сохраняющейся симптоматикой, несмотря на прием пропранолола, Michaelides A, et al. [19] было показано, что добавление ТМЗ значительно уменьшило среднее число приступов стенокардии (-63%), т.е. в два раза чаще, чем при монотерапии изосорбида мононитратом (-31%).

Аналогичные результаты получены также в исследовании VASCO-аngina study [20], рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивали с использованием тестовых нагрузок антиангинальную эффективность и безопасность стандартной и высокой дозы ТМЗ модифицированного высвобождения (70 мг/сут. и 140 мг/сут.) у симптоматических и бессимптомных пациентов с хронической ИБС, получавших допол- нительно атенолол 50 мг/сут.

По данным Кокрановского метаанализа [21], который включал в себя 23 клинических исследования, 1378 пациентов с ИБС, ТМЗ показал значительное снижение числа еженедельных приступов стенокардии, улучшение времени физической нагрузки до появления на ЭКГ депрессии сегмента на 1 мм и более по сравнению с плацебо.

Целью исследования Zhao Y, et al. [22] являлась оценка влияния ТМЗ в дополнение к стандартной лекарственной терапии на толерантность к физической нагрузке у больных с ИБС. С помощью систематического поиска PubMed, Embase, Cochrane Library, а также базы данных китайских исследований (China Biological Medicine Database) c января 1978г по январь 2015г проводили извлечение данных, синтез и статистический анализ с помощью стандартных методов мета-анализа [7].

В дополнение к этим результатам, в мета-анализе, проведенном Gao D, et al. [14], было показано, что ТМЗ обладает значительным протективным эффектом для всех причин смертности, сердечно-сосудистых осложнений и частоты госпитализации.

**Материал и методы.**

Под наблюдением находились 40 больных, из них мужчин - 55% (22 чел.), женщин - 45% (18 чел.). Средний возраст - 56,8 лет. Средний индекс массы тела - 29,6. Артериальная гипертензия имела место у 72,3% больных, сахарный диабет 2 типа – у 7,2%. Пациенты получали стандартную терапию + Предуктал МR 35 мг 2 раза/сут.

Анализированные данные подвергались статистической обработке с использованием формулы для относительных величин. Результаты выражали в виде среднего ± стандартное отклонение (SD). Параметрические данные с нормальным типом распределения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Статистический анализ проведен с помощью программы STATISTICA 5.0. (Statsoft, США).

**Результаты.** 8 недель терапии Предукталом МR привели к статистически достоверному (р<0,05) снижению частоты ангинозных приступов в неделю с 22,8±3,5 до 11,4±1,9 раз, т.е. на 50,5% или в 2 раза. Терапия Предукталом МR вызвала достоверное (р<0,05) уменьшение потребления короткодействующих нитратов в неделю с 17,4±2,9 до 7,6±1,5 таблеток, т.е. на 56,3% или в 2,3 раза. В 95% случаев врачи и 94% случаев пациенты оценили эффективность терапии Предукталом МR как отличную и хорошую. Переносимость препарата Предуктал МR оценили как отличную и хорошую в общей сложности 95% врачей (5 чел.) и 90% пациентов (36 чел.).

После 8 недельной терапии желание продолжить лечение Предукталом МR изъявили 90% больных. В ходе терапии у 5,0% пациентов (2 чел.) зафиксированы побочные эффекты. Один пациент (2,5%) отказался от лечения, один больной (2,5%) вынужден был отказаться от продолжения терапии из-за финансовых проблем. Более чем у половины пациентов (55,0%) изменений в антиангинальной терапии не было, у 12,5% больных дозы были уменьшены, у 10,0% - увеличены, у 4,5% пациентов имела место отмена препаратов, у 8,0% производилась замена препаратов в пределах одной фармакологической группы, 10,0% больных была назначена другая антиангинальная терапия.

**Дискуссия**

Данные ряда исследований свидетельствуют о преимуществе оригинального Предуктала МВ по сравнению с воспроизведенными формами (генериками). Так, R. Gupta и соавт. [10] показали, что при комбинированной терапии пациентов со стенокардией в случае замены генериков на Предуктал МВ количество приступов стенокардии в неделю уменьшалось на 78%, а число принятых доз нитроглицерина – на 75%. В исследовании ЭФФЕКТ продемонстрировано, что перевод с неэффективного генерика на Предуктал МВ обусловливает выраженное снижение частоты приступов и потребности в нитратах короткого действия, а также приводит к снижению числа госпитализаций [9]. А.В. Фендрикова и В.В. Скибицкий [11] выявили уменьшение числа приступов

ангинозных болей на 63% и количества потребляемых таблеток (доз) нитроглицерина – на 65% (р<0,01) при замене генериков триметазидина на Предуктал МВ. Кроме того, лечение Предукталом МВ оказалось более рациональным с позиции фармакоэкономики – соотношение «стоимость терапии за 1 нед в рублях/количество предотвращенных приступов стенокардии в неделю» оказалось минимальным при использовании оригинального препарата [5, 17]. Проведенные фармакоэкономические исследования свидетельствуют об экономической целесообразности включения Предуктала МВ в комплексную терапию пациентов с ИБС [8].

Накопленная доказательная база по эффективности триметазидина МВ при лечении больных стабильной стенокардией оказалась настолько убедительной, что триметазидин был включен как в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии, так как полноправный препарат для терапии стенокардии [12, 13]. Он является первым (и на сегодняшний день единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с β-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами, а хорошая переносимость и отсутствие противопоказаний для назначения триметазидина МВ служат важным аргументом в пользу его более широкого применения в современных

условиях.

**Выводы**

1. Таким образом, предуктал МR может служить препаратом выбора при лечении стабильной стенокардии напряжения II функционального класса.

2. Применение предуктал MR в течение 8 недель не оказывает негативного

влияния на липидный и углеводный профиль больных и не выявляет

клинически значимых побочных эффектов.

**Литература**

1. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology (Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S., et al.) Eur Heart J 2013; 34: 2949- 3003.

2. Ohman EM, Alexander KP. The challenges with chronic angina. N Engl J Med 2014; 71: 1152-3.

3. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. Circulation 2014; 130: 1749-67.

4. Lupanov VP. Medicines affecting the metabolism of the myocardium. In the book. Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases. Ed. Chazov EI, Karpov YuA. M., Litterra, 2015: 298-300. Russian (Лупанов В. П. Лекарственные средства, влияющие на метаболизм миокарда. В кн. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосуди- стых заболеваний. Под.ред. Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова, 2 изд., М., Литтерра 2015: 298-300).

5. Сesar LA, Gowdak LH, Mansur AP. The metabolic treatment of patients with coronary artery disease: effects on quality of life and effort angina. Curr Pharm Des 2009; 15(8): 841-9.

6. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol 2014; 177: 780-5.

7. 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(10): 913-20.

8. Guarini G, Huqi A, Morrone D, et al. Pharmacological agents targeting myocardial metabolism for the management of chronic stable angina: an update. Cardiovasc Drugs Ther 2016; 30(4): 379-1.

9. Teng Y. Effect of trimetazidine in the treatment of stable angina pectoris. Clin J Mod Drug Appl 2011; 11: 187-8.

10. Bucci M, Borra R, Nagren K, et al. Trimetazidine reduces endogenous free fatty acid oxidation and improves myocardial efficiency in obese humans. Cardiovasc Ther 2012; 30: 333-41.

11. Dezsi CA. Trimetazidine in practice review of the clinical and experimental evidence. Am J Ther 2016; 23(3): e871-e9.

12. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina — the VASCO-аngina study. Int J Cardiol 2013; 168 (2): 1078-81.

13. Zhao Y, Peng L, Luo Y, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease. A meta-analysis. Herz 2016; 41(6): 514-22.

14. Hu B, Li W, Xu T, et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta analysis of randomized, controlled trials. Clin Cardiol 2011; 34: 395-400.

15. Lupanov VP. The metabolic myocardial cytoprotector trimetazidine in the treatment of patients with coronary heart disease and related illnesses. Consilium medicum 2014; 16, 5: 37-43. Russian (Лупанов В.П. Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидин в лечении больных ищемической болезнью сердца и сопутствующих заболеваний (обзор). Consilium medicum 2014; 16, 5: 37-43).

16. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insinghts of its role in heart failure and peripheral artery disease. Drugs 2014; 74(9): 871-80.

17. Lopatin YM, Rosano GM, Fragasso G, et al. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure. Int J Cardiol 2016; 203: 909-15.

18. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart 2011; 97(4): 278-86. 19. Zhang Y, Ma X-j, Shi D-z. Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. PLOS One 2015, 10(9); e0137775.

20. Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (1): 96-103. Russian (Лупанов В. П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда (обзор). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011, 10(1): 96-103).

21. D′Ascenzo F, Moretti C, Omede P, et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis randomised clinical trials. Eurointervention 2014; 9: 1463-71.

22. Zhang N, Lei JY, Liu Q, et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and metaanalysis. Cardiology 2015; 131: 86-96.

**© У.К. Абдуллаева, 2018**