

Раннее назначение триметазидина при неполной реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом: оценка влияния на прогноз

Шамраев Р. Л.¹, Илюхин О. В.², Иваненко В. В.^{1,2}, Пром А. К.²

¹ ГБУЗ «Волгоградский клинический кардиологический Центр», Волгоград, Россия.

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия.

Авторы

Шамраев Роман Львович*, врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии с ФД ФУВ, ГБУЗ «Волгоградский Клинический Кардиологический Центр», Волгоград, Россия.

Илюхин Олег Владимирович, канд. мед. наук, аспирант кафедры кардиологии с ФД ФУВ 2ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия.

Иваненко Виталий Владимирович, канд. мед. наук, главный врач, главный кардиолог областного комитета здравоохранения Волгоградской области, ГБУЗ «Волгоградский Клинический Кардиологический Центр», Волгоград, Россия.

Пром Альберт Киманович, канд. мед. наук, врач-кардиолог, заведующий отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Волгоградский Клинический Кардиологический Центр», Волгоград, Россия.

Цель — изучение эффективности раннего назначения триметазидина у пациентов с острым коронарным синдромом и доказанным многососудистым поражением коронарного русла, которым была выполнена неполная реваскуляризация миокарда.

Материалы и методы. Открытое рандомизированное исследование с участием 100 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Рандомизация проводилась слепым способом в двух равных группах: исследуемой (получавшей триметазидин в дозе 70 мг/сут в течение всего времени наблюдения) и контрольной (не получавшей триметазидин). ЭхоКГ выполнялась по общепринятой методике на аппарате ACUSON 128 XP 10 (США) с исследованием следующих характеристик: передне-заднего размера левого предсердия, правого желудочка, конечно-систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка (ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов, а также фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона.

Результаты. По результатам ЭхоКГ ФВ ЛЖ составляла в среднем $50,72 \pm 6,89\%$ в группе триметазидина МВ и $52,69 \pm 7,5\%$ — в группе сравнения. Кроме того, диагностировались значимые изменения линейных размеров камер сердца, в 100% случаев отмечалось нарушение диастолической функции ЛЖ различной степени выраженности. Пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), при раннем применении триметазидина, требовалось достоверно меньшее количество по-

вторных хирургических реваскуляризий миокарда. При статистическом анализе кривые Каплана — Мейера достоверно расходились к 12-му месяцу изучения. Так коэффициент благополучного дожития у пациентов активного лечения равнялся 0,72, а в контроле только 0,54, отличия в группах составили 18 % в пользу применения триметазида модифицированного высвобождения (МВ).

Заключение. Раннее применение триметазида МВ, у пациентов с ОКС и неполной реваскуляризации миокарда приводит к снижению количества ССО уже на первом году лечения, что следует считать важным компонентом реабилитации после такого типа эндоваскулярного вмешательства.

Ключевые слова: триметазидин МВ, острый коронарный синдром, неполная реваскуляризация миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

Получена: 25.02.2021

Принята: 08.06.2021

Early prescription of trimetazidine in patients with acute coronary syndrome after incomplete myocardial revascularization: the assessment of the prognosis

Shamraev R. L.¹, Ilyukhin O. V.², Ivanenko V. V.^{1,2}, Prom A. K.²

¹ Volgograd Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

² Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, Russia.

Authors

Roman L. Shamraev, M.D., Ph.D., researcher of the Department of Cardiology of the Volgograd Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Oleg V. Ilyukhin, M.D., Ph.D., researcher of the Department of Cardiology of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, Russia.

Vitaly V. Ivanenko, M.D., Ph.D., chief cardiologist of the Regional Health Committee of the Volgograd Region, chief physician of the Volgograd Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Albert K. Prom, M.D., Ph.D., head of the Department of Functional Diagnostics of the Volgograd Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Objective. To assess the effectiveness of the early prescription of trimetazidine in patients with acute coronary syndrome (ACS) and established multivessel coronary artery disease syndrome after incomplete myocardial revascularization.

Materials and methods. This open-label randomized study included 100 patients with multivessel coronary artery disease syndrome. The randomization was blind into two equal groups: the study group (received 70 mg / day trimetazidine during the entire observation period) and the control group (did not receive trimetazidine). Echocardiography (EchoCG) was performed according to generally accepted technique on the ACUSON 128 XP 10 apparatus (USA) with the study of the following characteristics: left atrium and right ventricle anterior-posterior diameter, end-systolic and end-diastolic diameter of the left ventricle (LV), interventricular septal thickness, left ventricular (LV) posterior wall thickness, end-systolic and end-diastolic volumes, as well as LV ejection fraction (EF) according to the Simpson method.

Results. According to the results of EchoCG, mean LV EF was 50,72± 6,89 % in the modified-release trimetazidine (trimetazidine-MR) group and 52,69± 7,5 % in the comparison group. In addition, significant changes in the Echo CG linear dimensions were diagnosed, and in 100 % of cases there were LV diastolic dysfunction of varying severity. Patients with ACS with early prescription of trimetazidine, required significantly fewer repeat myocardial revascularizations. According to statistical analysis, the Kaplan — Meier curves significantly diverged at the 12th month of study. Thus, the survival coefficient in actively treated patients was 0,72, and 0,54 — in the control group, the differences between groups were 18 % in favor of the trimetazidine-MR use.

Conclusion. Early prescription of trimetazidine-MR in patients with ACS and incomplete myocardial revascularization is associated with the decrease of cardiovascular complications during the first year of treatment, which should be considered as an important component of rehabilitation after endovascular intervention.

Keywords: trimetazidine-MR, acute coronary syndrome, incomplete myocardial revascularization.

Conflict of interest: None declared.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	ОКС	— острый коронарный синдром
АДср.	— среднее артериальное давление	ОСН	— острая сердечная недостаточность
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ПМЖВ	— передняя межжелудочковая ветвь
ДАД	— диастолическое артериальное давление	САД	— систолическое артериальное давление
ДИ	— доверительный интервал	СД	— сахарный диабет
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ССО	— сердечно-сосудистые осложнения
ИМ	— инфаркт миокарда	ТЛБАП	— транслюминальная баллонная ангиопластика
КАГ	— коронарная ангиография	ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ЛКА	— левая коронарная артерия	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
МВ	— модифицированное высвобождение	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ОВ	— огибающая ветвь		
ОИМ	— острый инфаркт миокарда		

Введение

На сегодняшний день сердечно-сосудистые осложнения (ССО) прочно занимают первые строчки в статистике летальности большинства стран, в том числе, и в России. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие проявления атеросклероза перманентно продолжают быть главной причиной смертности и инвалидизации. Хирургические методы коронарной реваскуляризации, во многом, нашли положительное отражение на выживаемости пациентов с ИБС и сегодня являются базисом эффективного лечения данной патологии [1]. Но, несмотря на внушительные успехи инвазивной кардиологии, в клинической практике продолжает оставаться целый ряд нерешённых вопросов. К ним относят, так называемую, проблему неполной реваскуляризации миокарда. Данный подход чаще наблюдается при остром коронарном синдроме (ОКС), при многососудистом поражении, в ранние сроки возникновения, и связан с возобновлением кровотока в «симптом-зависимой» артерии. Этот вид реваскуляризации сердечной мышцы имеет целый ряд положительных моментов, но и не лишен значительной доли недостатков, по этой причине имеет, как сторонников, так и противников. Об эффективности или неэффективности неполной реваскуляризации, вероятно, споры будут продолжаться неопределённо долго, что не облегчит задачу практикующему специалисту, который получит такого пациента для дальнейшего лечения. В настоящее время эти больные получают стандартную терапию, часто не зависящую от степени восстановления коронарного кровотока. Но следует учитывать, что в данном случае, даже при условии выраженного позитивного клинического эффекта, по-прежнему остаются участки ишемизированной ткани, что предполагает применение дополнитель-

ных, возможно, патогенетических медикаментов. Лекарственные средства, назначаемые при ИБС, рассматриваются, прежде всего, как симптоматические средства. К их числу относится и антиангинальный препарат метаболического действия триметазидин модифицированного высвобождения (МВ), который долгое время и со значительным успехом применяется в комплексной терапии ИБС [2]. Более того, в последние годы способность триметазидина МВ положительно влиять на показатели кумулятивной выживаемости и качества жизни при ИБС стала предметом отдельного изучения [3]. Поэтому исследования, оценивающие прогностическую значимость данного препарата при ИБС, представляются весьма актуальными.

Цель исследования — исследование эффективности раннего назначения триметазидина у пациентов с ОКС и доказанным многососудистым поражением коронарного русла, которым была проведена неполная реваскуляризация миокарда.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В открытом рандомизированном исследовании приняли участие 100 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, которое учитывали при выявлении минимум одного гемодинамически значимого стеноза (более 50% в диаметре) не менее чем в двух основных артериях (передней меж-

желудочковой ветви (ПМЖВ), правой коронарной артерии, огибающей ветви (ОВ) при правом типе коронарного кровообращения либо ПМЖВ и ОВ — при левом) и/или наличии стеноза более 50 % главного ствола. Во всех случаях был идентифицирован ОКС, подтвержденный клинической картиной, данными ЭКГ и/или достоверным повышением кардиоспецифических ферментов. Пациенты делились после выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) и стентирования и не позднее 24 часов от появления первых признаков патологии.

Сопутствующие заболевания, которые способны повлиять на окончательные результаты, в том числе декомпенсация сахарного диабета (СД), неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), заболевания почек и печени, сопровождающиеся нарушением функции этих органов, были критериями исключения. Критерием исключения были запланированные любые хирургические вмешательства (в первую очередь кардиохирургические) в течение 4–6 месяцев от момента возникновения первых симптомов ОКС. Обязательным условием включения в исследование стало применение оптимальной медикаментозной терапии.

Рандомизация проводилась слепым способом в двух равных группах: исследуемой (получавшей триметазидин в дозе 70 мг/сут в течение всего времени наблюдения) и контрольной (не получавшей триметазидин). Срок наблюдения составил 365 дней. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

ЭхоКГ выполнялась по общепринятой методике на аппарате ACUSON 128 XP 10 (США) с исследованием следующих параметров: передне-заднего размера левого предсердия, правого желудочка, конечно-систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка (ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов и фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с применением программ STATISTICA v.10.0, MS Excel 7.0. При нормальном распределении результатов данные представлялись в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка, различия между частотой тех или иных признаков и событий в группах оценивали с учетом критерия χ^2 . Вероятность появления неблагоприятного события исследовалась методом

Каплана — Мейера, различия между группами оценивали с учетом критериев Log-Ranktest, Breslow, Tarone and Ware. Результаты оценивали в отдаленном периоде по следующим показателям: частота ССО, смерть, инфаркт миокарда (ИМ), повторные вмешательства. Для расчета рисков использован метод вычисления коэффициента относительного риска по Mantel — Haensel и его 95 % доверительного интервала (ДИ) с применением четырехпольной таблицы для исследований «случай — контроль».

Результаты

Все участники исследования были разделены на равные группы, 50 из них постоянно получали триметазидин МВ в дозе 35 мг 2 раза в день; 50 пациентов при этом составили группу сравнения. Средний возраст больных 1-й группы — $59,54 \pm 7,47$ лет, 2-й группы — $60,36 \pm 7,05$ лет ($p > 0,05$). По основным из изученных клинических данных морфофункциональным показателям сердца группы были сопоставимы (табл. 1, 2). По результатам ЭхоКГ ФВ ЛЖ составляла в среднем $50,72 \pm 6,89\%$ в группе триметазида МВ и $52,69 \pm 7,5\%$ в группе сравнения. Кроме того, диагностировались значимые изменения линейных размеров камер сердца, в 100 % случаев наблюдалось нарушение диастолической функции ЛЖ различной степени выраженности.

В группах присутствовали как больные с нестабильной стенокардией, так и с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъёмом ST и без подъёма ST. По частоте встречаемости той или иной патологии, её тяжести, группы были сопоставимы. У пациентов с ОИМ превалировал 1-й класс тяжести острой

Таблица 1

Исходные клинические характеристики групп в исследовании

Показатель	Триметазидин, n=50		Контроль, n=50		p
Возраст	59,32±7,71		59,84±7,3		0,896
Длительность ИБС, лет	3,2±1,6		2,9±1,9		0,224
Индекс массы тела (кг/м ²)	23,7±2,2		22,9±2,5		0,894
Женский пол	17	34 %	15	30 %	0,668
Мужской пол	43	86 %	45	90 %	0,538
ИМ в анамнезе	8	16 %	7	14 %	0,701
АГ в анамнезе	23	46 %	27	54 %	0,322
Сахарный диабет	4	8 %	5	10 %	0,175
Курение	11	22 %	10	10 %	0,788
Статины	18	36 %	23	46 %	0,118
Аспирин	31	62 %	34	68 %	0,554
Ингибиторы АПФ	22	44 %	24	48 %	0,721
Антагонисты кальция	11	22 %	13	26 %	0,483

Таблица 2

Основные клинические и инструментальные параметры пациентов с ОКС в исследовании

Показатель	Триметазидин, n=50		Контроль, n=50		χ^2	p
САД (мм рт.ст.)	138,6±7,4		141,7±8,3		0,076	0,775
ДАД (мм рт.ст.)	78,3±9,0		77,4±7,8		69	0,813
АД ср. (мм рт.ст.)	104,5±3,4		106,0±2,7		0,048	0,917
ЧСС (уд./мин)	72,2±4,9		76,1±3,8		0,376	0,527
ФВ ЛЖ (%)	50,72±6,89		52,69±7,5		0,048	0,911
Нестабильная стенокардия	11	22%	10	20%	0,060	0,806
Острый ИМ с подъемом СТ	30	60%	29	58%	0,041	0,839
Острый ИМ без подъема СТ	9	18%	11	22%	0,250	0,617
Передний ИМ	18	46,2%	20	50%	0,328	0,511
Задний ИМ	21	53,9%	20	50%	0,367	0,532

сердечной недостаточности (ОСН), который был диагностирован более чем у 60% пациентов каждой из групп, у остальных пациентов наблюдалась ОСН II класс тяжести. ФВ ЛЖ в I группе: мин. — 28%, макс. — 70%, средняя — 50,72±6,89%. ФВ во II группе: мин. — 30%, макс. — 79%, средняя — 53,62±7,51%. По данным коронарной ангиографии (КАГ) у большинства пациентов выявлялись гемодинамически значимые стенозы (ствол левой коронарной артерии > 50%, иные артерии > 75%) двух сосудов (табл. 3).

Изначально проведено по 50 ТЛБАП со стентированием в обеих группах, во всех случаях была выполнена неполная реваскуляризация миокарда (главным образом, симптом-связанной коронарной артерии). При дальнейшем исследовании в течение года дополнительно потребовалось проведение КАГ в I группе у 8 (16%), во II группе — у 18 (36%) человек ($\chi^2=5,19$, $p=0,023$). ТЛБАП со стентированием проведено 6 (12%) пациентам основной группы и 15 (30%) больным контрольной группы ($\chi^2=4,88$; $p=0,027$). В результате пациентам с ОКС, при раннем назначении триметазида, требовалось достоверно меньшее количество повторных хирургических реваскуляризаций миокарда. Использование сиролимус-покрытых стентов было сопоставимым в обеих группах — в группе I из 56 (100%) — они были установлены 3 (5,36%) пациентам, во II группе из 68 (100%) — 5 (7,69%) пациентам ($\chi^2=0,203$, $p=0,653$).

Расширенное оперативное вмешательство с проведением полной реваскуляризации миокарда в объеме аорто-коронарного шунтирования с аппаратом искусственного кровообращения потребовалось у 8 (16%) больных основной группы и у 7 (14%) человек контрольной группы ($\chi^2=0,460$,

Таблица 3

Выраженность коронарного поражения у больных в исследовании

Показатель	Триметазидин, n=50		Контроль, n=50		χ^2	p
	Число	Процент	Число	Процент		
Класс тяжести ОСН I (Killip)	32	64%	30	60%	0,170	0,680
Класс тяжести ОСН II (Killip)	7	14%	10	20%	0,638	0,424
Класс тяжести ОСН III—IV (Killip)	0	0%	0	0%	—	—
Гемодинамически значимые стенозы (ствол ЛКА > 50%, иные артерии > 75%) двух сосудов	26	52%	20	40%	1,449	0,229
Гемодинамически значимые стенозы (ствол ЛКА > 50%, иные артерии > 75%) трех сосудов	13	26%	18	36%	1,169	0,280
Гемодинамически значимые стенозы (ствол ЛКА > 50%, иные артерии > 75%) трех и более сосудов	11	22%	12	24%	0,056	0,812

$p=0,498$). Повторные госпитализации, связанные с ухудшением течения ИБС, в основной группе потребовались — 9 (18%), в контрольной — 21 (42%) пациентам ($\chi^2=3,673$, $p=0,055$). За период наблюдения (12 мес), в обеих группах наблюдалось увеличение средних значений ФВ ЛЖ, в большей степени у пациентов, получавших триметазидин (2,9% и 1,5%), достоверности отличий получено не было (рис. 1). Выживаемость пациентов за время госпитализации составила 100% в обеих группах. Частота развития ИМ также не отличалась между группами — у 6 (12%) в основной группе и у 11 (22%) в контрольной ($\chi^2=1,772$, $p=0,183$).

В ходе 12-месячного исследования мы оценили дожитие пациентов с ОКС без возникновения неблагоприятных событий. Анализ проводился методом Каплана — Майера. Срок наблюдения учитывал промежуток времени от начала и до конца испытания или до момента наступления конечной точки для каждого конкретного больного в течение исследования. Конечными точками в исследовании были: летальность от любых причин, нефатальный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, утяжеление ФК стенокардии, необходимость в кардиохирургических вмешательствах, любые госпитализации вследствие ССО.

При статистическом анализе кривые Каплана — Мейера достоверно расходились к 12-му месяцу наблюдения. Так коэффициент благополучного дожи-

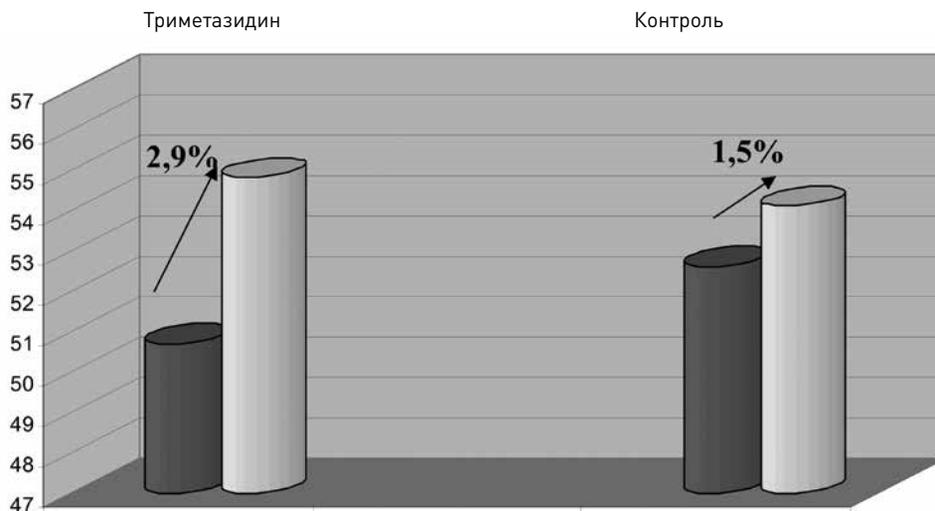


Рис. 1. Динамика изменений ФВ ЛЖ у пациентов в исследовании

тия у пациентов активного лечения равнялся 0,72, а в контроле только 0,54, отличия в группах составили 18% в пользу применения триметазида МВ (рис. 2). Вероятность ошибки оценивали способом Log-Rank test $p=0,048$, при ОР—0,61; 95%—ДИ 0,36–0,98 ($p<0,05$). Соответственно, в нашем исследовании, отмечалось достоверно меньшее количество ССО при раннем назначении метаболической терапии после проведения ангиопластики и стентирования в случаях неполной реваскуляризации миокарда при ОКС.

Обсуждение

Миокардиальный протектор триметазидин давно и с успехом применяется в качестве антиангинального препарата. Его высокая эффективность доказана, но применяется он, как дополнитель-

ное средство для усиления базисной терапии [4]. Согласно российским рекомендациям по диагностике и терапии стабильной стенокардии триметазидин МВ показан к применению на любом этапе лечения стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов, а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к применению. Так, добавление триметазида МВ к β -адреноблокаторам приводит к достоверно более выраженному антиангинальному эффекту, чем добавление длительно действующего нитрата. Триметазидин МВ увеличивает коронарный резерв, предупреждая последствия ишемии, уменьшает частоту приступов стенокардии, улучшает сократительную функцию миокарда у больных ИБС, повышает толерантность к физической нагрузке [5,6].

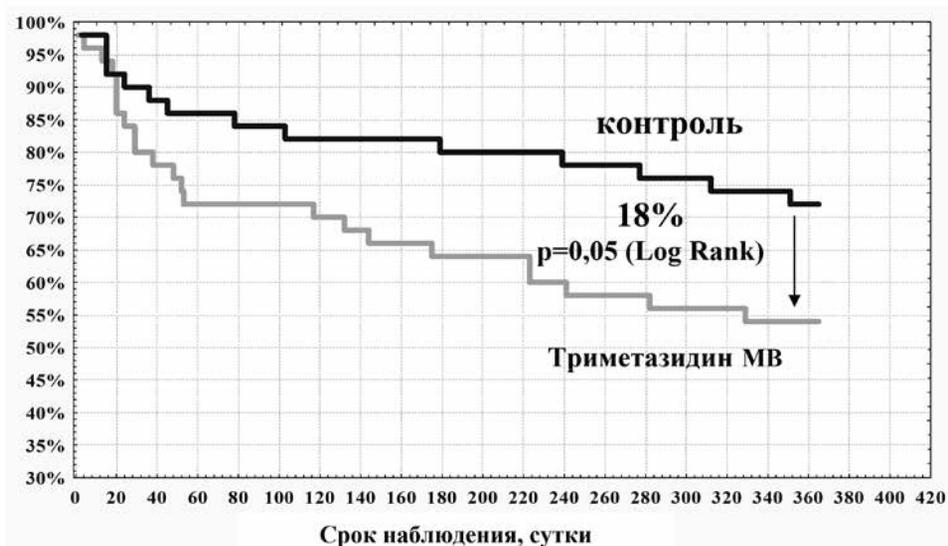


Рис. 2. Вероятность отсутствия неблагоприятного сердечно-сосудистого события в исследовании

Механизм антиишемического воздействия триметазидина связан с усилением метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот, с подавлением β -окисления жирных кислот и усилением окисления пирувата — метаболита глюкозы в условиях ишемии, что способствует сохранению в кардиомиоцитах необходимого уровня аденозинтрифосфата, уменьшению внутриклеточного ацидоза и избыточного накопления ионов кальция [7].

Активно исследуется использование триметазидина при ОКС. Известно, что препарат способен ограничивать реперфузионное повреждение сердечной мышцы и, соответственно, уменьшать процессы гибернации миокарда, а также частоту появления реперфузионных аритмий [8]. Кроме того, превентивное использование данного цитопротектора уменьшает проявления трансмуральной ишемии, которые развиваются при баллонной ангиопластике коронарных артерий, нивелирует ЭКГ признаки последующего реперфузионного повреждения [9], а также снижает его выраженность, оцениваемого по уровням специфических биомаркеров после операции аортокоронарного шунтирования, в значительной степени позитивно влияя на прогноз [10].

Согласно «Консенсусу экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина в терапии больных с хроническими формами ИБС» [11], применение этого препарата, с антиангинальной целью, до оперативных вмешательств (аорто-коронарное шунтирование, чрескожные коронарные вмешательства) снижает выраженность повреждения миокарда, о чем свидетельствуют значительное уменьшение выхода в кровь маркеров повреждения и частоты периоперативных нарушений ритма сердца. Длительная терапия триметазидином после оперативного вмешательства оказывает положительное влияние на вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу ОКС, существенно снижает выраженность миокардиальной ишемии, в том числе безболевой, нивелирует частоту развития рестенозов коронарных артерий, повышает переносимость физических нагрузок, качество жизни и, как следствие, сказывается на выживаемости больных [12, 13].

Из всех препаратов метаболического действия триметазидин является наиболее изученным. Целый ряд клинических исследований позволил выявить у препарата существенный спектр терапевтических действий, которые не ограничивают-

ся только влиянием на кардиомиоциты. На сегодняшний день известно, что триметазидин тормозит ремоделирование ЛЖ путем уменьшения оксидативного стресса, апоптоза и воспаления, влияет на экспрессию эндотелиальной синтетазы оксида азота. Показана способность триметазидина снижать воспаление в интиме артерий. Как минимум в двух клинических исследованиях показано достоверное снижение концентрации С-реактивного протеина сыворотки крови на фоне терапии данным миокардиальным цитопротектором [14, 15].

В последнее время предпринимаются попытки (весьма успешные) исследования влияния триметазидина на эластические свойства магистральных артерий. В доклинических испытаниях были продемонстрированы положительные эффекты триметазидина МВ на эндотелиальные клетки сосудов у больных АГ, в том числе с рефрактерной гипертензией, способствуя снижению выраженности дисфункции эндотелия. Показано, что данный эффект связан с влиянием препарата на внутриклеточные сигнальные пути, а именно внутриклеточное содержание ионов кальция, активность митоген-активных протеинкиназ, снижения внутриклеточной концентрации свободных радикалов и увеличение продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста [16]. Ранее нами было выявлено, что применение триметазидина МВ в дозе 70 мг/сут в течение 4 месяцев приводит к достоверному улучшению эндотелий зависимой реактивности в лучевой артерии более чем на 32 %, по сравнению с исходным показателем. Улучшение эндотелиальной функции развивалось на фоне увеличения метаболического эквивалента потребления миокардом кислорода и увеличения толерантности к физическим нагрузкам [17, 18].

Оценка влияния метаболической терапии на выживаемость и качество жизни пациентов с коронарной патологией стала предметом изучения целого ряда работ. Необходимо отметить, что только один препарат из этой группы, а именно триметазидин, имеет внушительную доказательную базу в отношении показателей кумулятивной выживаемости. В исследовании METRO было показано, что раннее использование триметазидина в антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией (до развития ИМ) достоверно уменьшает 6-месячный риск смерти от ОКС на 64 %, в отличие от других антиангинальных препаратов [19]. Исследование KAMIR, включавшее около 10 тыс больных стабильной стенокардией, перенесших

ИМ, показало, что добавление триметазида МВ к традиционной терапии в течение года способствовало увеличению выживаемости на 69%, за счет снижения кардиоваскулярных событий и смерти [2]. Р. Di Napoli и другими так же в результате 2-летнего наблюдения было отмечено возрастание кумулятивной выживаемости у больных с ишемической кардиомиопатией в результате добавления данного миокардиального цитопротектора к традиционной терапии [3].

Согласно результатам мета-анализа D. Gao и других, проведенного по итогам 4-х исследований, терапия триметазином была связана с более низкой летальностью по сравнению с плацебо (соответственно 7,5% больных против 27,5%). Снижение риска смерти, в результате хронической сердечной недостаточности, составило 0,29 при 95% ДИ 0,17–0,49 ($p < 0,01$). Сердечно-сосудистые события и госпитализации имели достоверное снижение ОР в группе триметазида 0,42 при 95% ДИ 0,30–0,58 ($p < 0,01$) [20]. Ранее нами была оценена 6-летняя выживаемость пациентов ИБС, осложнённая сердечной недостаточностью (ФВ ЛЖ менее 40%). Основной показатель в группе активного лечения уменьшился на 15% ($p = 0,044$) при ОР 0,51 при 95% ДИ 0,25–0,92 ($p < 0,05$). Комбинированный показатель, включавший все случаи летальности, возникновение нефатальных инфарктов инсультов за весь период наблюдения снизился на 15,5% ($p = 0,025$) при ОР 0,61 при 95% ДИ 0,97–0,35 ($p < 0,05$) [4].

В данной работе было проведено исследование влияния раннего назначения миокардиаль-

ного цитопротектора триметазида МВ при ОКС у больных с неполной реваскуляризацией миокарда после коронарной ангиопластики и стентирования. В настоящее время данный метод частичного восстановления кровотока применяется по целому ряду причин, но, как правило, в результате технических сложностей для проведения полной реваскуляризации, миокарда (дистальные стенозы, наличие протяжённых окклюзий, многососудистое поражение при ОКС и т.д.). На сегодняшний день нет чётких рекомендаций по ведению больного после коронарной неполной реваскуляризации, в большинстве случаев проводится стандартная терапия после ТЛБАП и стентирования, которая исходно подразумевает, полное восстановление кровотока. Следует отметить, что в нашем случае это были пациенты с сохраняющейся ишемией миокарда. Добавление им к стандартной терапии триметазида привело к достоверному уменьшению абсолютного риска ССО на 18%.

Заключение

Таким образом, раннее назначение триметазида МВ, у пациентов с ОКС и неполной реваскуляризацией миокарда способствует снижению количества ССО уже к первому году терапии, что следует рассматривать как важный компонент реабилитации после такого типа эндоваскулярного вмешательства.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016. 23(6): 636–48. doi: 10.1177/2047487315569401
2. Kim J.S., Kim C.H., Chun K.J., Kim J.H., Park Y.H., Kim J., Choi J.H., Lee S.H., Kim E.J., Yu D.G., Ahn E.Y., Jeong M.H. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol*. 2013 Dec;102(12): 915–22. doi: 10.1007/s00392-013-0611-0.
3. Di Napoli P., Di Giovanni P., Gaeta M.A. et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50 (5): 585–589. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31814fa9cb
4. Ilyukhin O.V., Tarasov D.L., Ilyukhina M.V., etc. Effect of Trimetazidine on cumulative survival rates in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure. *Heart: a journal for medical practitioners*. 2013;12 (6): 355–359. Russian (Илюхин О.В., Тарасов Д.Л., Илюхина М.В. и др. Влияние триметазида на показатель кумулятивной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013;12 (6): 355–359).
5. Vasyuk Yu.A., Shalnova S. A., Kulikov K.G., et al. study of PRIMA: Trimetazidine with modified release of the active substance in the treatment of patients with stable angina who have suffered a myocardial infarction. *Epidemiological clinical stages. Cardiology*. 2008; 48 (12): 10–13. Russian (Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Куликов К.Г. и др. Исследование ПРИМА:

- триметазидин смодифицированным высвобождением действующего вещества влечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. Кардиология. 2008;48 (12): 10–13).
6. Zhang N., Lei J., Liu Q., Huang W., Xiao H., Lei H. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2015;131(2): 86–96. doi: 10.1159/000375289.
 7. Kallistratos M.S., Poulimenos L.E., Giannitsi S., Tsinivizov P., Manolis A.J. Trimetazidine in the Prevention of Tissue Ischemic Conditions. *Angiology*. 2019 Apr;70(4): 291–298. doi: 10.1177/0003319718780551.
 8. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. *European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Eur Heart J*. 2000;21 (18): 1537–1546. DOI: 10.1053/euhj.1999.2439
 9. Ferrari R., Ford I., Fox K., Challeton J.P., Correges A., Tendera M., Widimský P., Danchin N.; ATPCI investigators. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254): 830–838. doi: 10.1016/S0140–6736(20)31790–6.
 10. Aksun M., Aksun S., Kestelli M., Kuru V., Tanyeli H.F., Girgin S., Damar E., Golboyu B.E., Karahan N. The postoperative effects of use of trimetazidine before the coronary artery bypass graft surgery. *Niger J Clin Pract*. 2019 Jul;22(7): 997–1001. doi: 10.4103/njcp.njcp_587_18.
 11. Aronov D.M. expert Consensus on the role and place of the myocardial cytoprotector Trimetazidine (Preduktal MV) in the treatment of patients with chronic forms of IHD. *Heart: a journal for medical practitioners*. 2015; 84(4): 256–260. Russian [Аронов Д. М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиально гоцитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в терапии больных с хроническими формами ИБС. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015; 84(4): 256–260].
 12. Chen J., Zhou S., Jin J. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 634–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.168
 13. Lopatin Yu. M., Dronova E. N. Clinical and pharmacoeconomical assessment of long-term use of modified release Preductal in patients with ischemic heart disease who underwent percutaneous coronary interventions. *Heart: a journal for medical practitioners*. 2011; 10(1): 67–7. Russian [Лопатин Ю.М., Дронова Е.Н. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2011; 10(1): 67–7].
 14. Costa L.M.A, Rezende P.C, Garcia R.M.R, Uchida A.H, Seguro L.F.B.C., Scudeler T.L., Bocchi E.A., Krieger J.E., Hueb W., Ramires J.A.F., Filho R.K. Role of Trimetazidine in Ischemic Preconditioning in Patients With Symptomatic Coronary Artery Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(33): e1161. doi: 10.1097/MD.0000000000001161
 15. Marzilli M., Vinereanu D., Lopaschuk G., Chen Y., Dalal J.J., Danchin N., Etriby E., Ferrari R., Gowdak L.H., Lopatin Y., Milicic D., Parkhomenko A., Pinto F., Ponikowski P., Seferovic P., Rosano G.M.C. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*. 2019 Oct 15;293:39–44. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.063
 16. Dézsi C.A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther*. 2016 May-Jun;23(3): e871–9. doi: 10.1097/MJT.0000000000000180.
 17. Inzhutova A.I., Bykov V.V., Novikova T.V., et al. Improvement of endothelial function cytoprotector Trimetazidine in essential and iatrogenic arterial hypertension, called sunitinib. *Bulletin of science of Siberia*. 2012;4 (3): 291–306. Russian [Инжутова А. И., Быкова В. В., Новикова Т. В. И др. Улучшение функции эндотелия цитопротектором триметазидин при эссенциальной и ятрогенной артериальной гипертензии, вызванной сунитинибом. *Вестник науки Сибири*. 2012;4 (3): 291–306].
 18. Lopatin Y.M., Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V. et al. Trimetazidine, but not isosorbide dinitrate, improves endoteliumdependent reactivity of muscular tape arteries in patients with stable angina and heart failure. *European Heart Journal*. 2014. Т. 35. № Suppl. 1. С. 162. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu322
 19. Iyengar S.S., Rosano G.M. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(5): 293–297.
 20. Gao D., Ning N., Niu X. et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97 (4): 278–286. DOI: 10.2165/11316840-000000000-00000