

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ НА ПРИМЕРЕ КАЛЬЦИНИРОВАННОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.Ю. Карпова<sup>1</sup>, М.А. Рашид<sup>2\*</sup>, Н.А. Шостак<sup>1</sup>, И.В. Погонченкова<sup>2</sup>, Т.В. Казакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Городская больница №56. 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А

Рассматриваются вопросы патогенеза кальцинированного аортального стеноза и ишемической болезни сердца в пожилом возрасте. Отмечена актуальность раннего выявления стенокардии, обмороков и одышки с учетом их стертого и неспецифического течения для своевременного выявления порока сердца. Приведены современные научные взгляды на биоэнергетику сердечной мышцы и ее роль в генезе хронической сердечной недостаточности. Особое внимание уделено месту цитопротекторов, в частности триметазида, в ведении больных с кардиальной патологией.

**Ключевые слова:** кальцинированный аортальный стеноз, ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, триметазидин, биоэнергетика сердца.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):431–437**

### Prospects for cytoprotectors use in the elderly patients through the example of calcified aortic stenosis and ischemic heart disease

N.Yu. Karpova<sup>1</sup>, M.A. Rashid<sup>2\*</sup>, N.A. Shostak<sup>1</sup>, I.V. Pogonchenkova<sup>2</sup>, T.V. Kazakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitjanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

<sup>2</sup> Moscow City Hospital №56. Zagorodnoye shosse, 18A, Moscow, 117152 Russia

Issues of pathogenesis of the calcified aortic stenosis and ischemic heart disease in the elderly are considered. The relevance of early detection of angina, syncope, and dyspnea in view of their non-specific and subclinical course for early detection of heart disease is specified. Current scientific views on the myocardial bioenergy and its role in the genesis of chronic heart failure are presented. Particular attention is paid to the place of cytoprotectors, especially trimetazidine, in the management of patients with cardiac diseases.

**Key words:** calcified aortic stenosis, ischemic heart disease, cytoprotectors, trimetazidine, heart bioenergy.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):431–437**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): miran68@mail.ru

### Введение

Болезни пожилых лиц являются актуальной проблемой современного здравоохранения. Это обусловлено рядом причин: неуклонным старением человеческой популяции, концентрацией классических факторов риска и острых сердечно-сосудистых событий [артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца, сахарный диабет (СД) и др.], а также появлением множества комор-

бидных состояний (хроническая болезнь почек, анемии, онкологическая патология) [1].

Ишемическая болезнь сердца – заболевание, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий, в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах [2]. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 млн человек, т.е. примерно 700 человек на 100 тыс населения. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [3,4].

Наряду с АГ и ИБС третье место по распространенности среди кардиальной патологии занимают болезни аортального клапана, в структуре которых более 90% отводится кальцинированному аортальному стенозу (КАС). В целом кальцинирующее поражение клапанов аорты встречается у 25% лиц в возрасте старше 65 лет [5].

В общей популяции распространенность КАС колеблется от 2% до 5%. В связи с демографическими тенденциями в мире ближайшие десятилетия ожидается существенный прирост числа пожилых лиц с КАС [6].

*Сведения об авторах:*

**Карпова Нина Юрьевна** – д.м.н. профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Рашид Михаил Акрамович** – к.м.н., врач-терапевт городской больницы №56 Москвы

**Шостак Надежда Александровна** – д.м.н. профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Погонченкова Ирэна Владимировна** – д.м.н., главный врач городской больницы №56 Москвы

**Казакова Татьяна Вячеславовна** – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

## Кальцинированный аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца: коморбидность в пожилом возрасте

Ишемическая болезнь сердца и КАС могут сосуществовать вместе. Наличие тяжелого КАС влечет за собой увеличение риска возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти на 50% в сравнении с общей популяцией [5]. Однако по результатам работ J. Ortлеpp и соавт. (2003) ни один из традиционных факторов риска ИБС, в том числе и гиперхолестеринемия, не наблюдался у пациентов с КАС чаще, чем у больных ИБС, несмотря на старший возраст последних [7]. Также не более чем у половины пациентов с КАС обнаруживаются признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, и лишь у незначительной части больных с ИБС отмечаются признаки аортального стеноза [8]. В тоже время КАС и ИБС обладают рядом общих клинических факторов риска, с различной степенью выраженности (курение, АГ, СД, дислипидемия, хроническая болезнь почек, дисфункция эндотелия). Сходство двух заболеваний прослеживается и на морфологическом уровне наличием окисленных липопротеидов, кальцинирующих узелков и признаков воспаления в зоне поражения [9].

Однако если в атеросклеротической бляшке соседство макрофагов/моноцитов и окисленных липопротеидов неизбежно приводит к развитию некроза (минус ткань), в кальцинированных клапанах происходит обратное – накопление коллагена, уплотнение его структуры, формирование костного матрикса (плюс ткань) [10, 11].

В последнее время в литературных источниках обсуждается механизм формирования ранних изменений в клапанах аорты в пожилом возрасте. Благодаря работам С. Otto легкое центральное фокальное утолщение створок клапана аорты получило название аортальный склероз (АСК) или стадия А по дефинициям Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов (ACC/ANA) [12, 13].

## Патогенетические особенности симптомов аортального стеноза

Особой проблемой является своевременное выявление симптомов аортального стеноза, появление которых снижает продолжительность жизни до 2-3 лет. Грозной манифестацией КАС может служить внезапная смерть, частота которой в бессимптомную фазу заболевания составляет 0-5% с возрастанием до 8-34% при возникновении симптомов порока [14]. Классическая триада симптомов аортального стеноза (стенокардия, обмороки и одышка) в пожилом возрасте имеет стертое и неспецифическое течение.

Наряду со стенозирующим коронаросклерозом (при наличии сопутствующей ИБС) возникновение стено-

кардии при КАС связано с уменьшением коронарного резерва, перераспределением кровотока в ущерб эндокарду, повышением напряжения стенки миокарда, выраженной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), а также – с возникновением патологического «реверсивного оттока крови» из коронарных артерий в систолу желудочков. Не менее половины случаев болей в сердце обусловлены мультиморбидностью пожилых пациентов и имеют экстракардиальный характер [15].

Синкопальные состояния (обмороки) при КАС нередко протекают под маской приступов необъяснимой «пепельной слабости» и головокружений, вследствие кардиогенных и ортостатических причин, грозным осложнением которых являются падения с последующими переломами опорных частей скелета. Причиной синкопальных состояний являются: обструкция выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) сердца, нарушения ритма и проводимости, снижение вазомоторного тонуса, синдром гиперчувствительности каротидного синуса, гиперактивация механорецепторов сердца, возрастное снижение количества пейсмейкерных клеток [16, 17].

Важным исходом большинства кардиальных заболеваний является ХСН, протекающая по типу систолической и/или диастолической дисфункции миокарда, возникающей как вследствие органического, так и функционального поражения сердца. В развитых странах средняя частота встречаемости ХСН у взрослых лиц составляет 1-2% и увеличивается с возрастом, достигая более 10% в возрастной группе старше 70 лет [18].

Одышка нередко является первым и единственным клиническим симптомом аортального стеноза. При первичном обследовании ХСН III-IV функционального класса по NYHA отмечается у 86% пациентов с КАС. Причиной данного факта является диастолическая дисфункция, повышенная жесткость миокарда ЛЖ, неоднородная избыточная ГЛЖ, а также накопление коллагена в миокарде с изменением его поперечной исчерченности [19, 20]. Описаны два варианта тахипноэ при КАС: а) пароксизмальная ночная одышка вследствие снижения симпатического и повышения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, вызванных кальцинозом проводящей системы и снижением количества пейсмейкерных клеток с возрастом; б) приступы кардиальной астмы/альвеолярного отека легких, возникающих внезапно, чаще ночью без других проявлений ХСН из-за неуточненных нейрогуморальных механизмов [10].

## Биоэнергетические особенности мышцы сердца – возможности применения цитопротекторов

В настоящее время среди ведущих кардиологов обсуждается гипотеза «энергетического голода», рас-

смагивающая недостаточное образование АТФ, в том числе и вследствие повышения уровня окисления жирных кислот, в качестве пускового механизма дисфункции миокарда [21]. Известно, что сердечная мышца является основным потребителем энергии в организме человека. Энергия сохраняется в виде АТФ и фосфокреатина (ФК), который образуется путем фосфорилирования креатина креатинкиназой, донатором фосфатных групп является АТФ. Сердце потребляет 1 ммоль АТФ в сек, что требует восполнения содержания креатина и АТФ каждые 20 сек. Поскольку сердечная мышца получает более 90% энергии благодаря «дыхательному циклу митохондрий», она является тканью с высокой окислительной способностью, вследствие чего соотношение потребления кислорода и работы миокарда носит линейный характер [22].

Классически ХСН описывается как неспособность сердца обеспечить доставку питательных веществ, требующихся организму. Это несоответствие может быть вызвано: 1) неспособностью доставки – хроническая гипоксия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дефекты митохондрий (генетические или токсические факторы); 2) увеличением нагрузки – АГ, аортальные пороки сердца; 3) повреждением миокарда; 4) неэффективным расходом АТФ, приводящим к исчезновению запасов энергии. Любая хроническая перегрузка миокарда запускает адаптивный процесс, включающий ГЛЖ, функциональное и метаболическое ремоделирование. Однако в случае превышения нагрузкой адаптивных возможностей миокарда, или длительного существования нагрузки, гипертрофия становится дезадаптивной, прогрессирует расширение полости желудочков, возникает сократительная дисфункция с исходом в ХСН. Появление ХСН всегда связано с «нейроэндокринным взрывом», активацией внутриклеточных сигнальных систем, внеклеточным ремоделированием и механической перегрузкой [23]. Энергетический голод в той или иной степени проявляется на различных этапах энергетического метаболизма сердца.

В отношении потребления энергетического субстрата сердце считается «всеядным», т.е. способным окислять жирные кислоты (предпочтительный субстрат), углеводы, кетоновые тела, лактат и даже аминокислоты. Такая метаболическая пластичность позволяет сердцу адаптироваться к изменениям нагрузки, количества субстрата, уровню циркулирующих гормонов и коронарного кровотока, а также к состоянию общего метаболизма в организме путем выбора предпочтительного энергетического субстрата в каждом случае. В настоящее время эта сфера биохимии человека является наиболее изучаемой. Несмотря на противоречивые результаты работ, ряд положений считается доказанным [24-28]:

- В ходе адаптивной фазы гипертрофии миокарда происходит смещение метаболизма от жирных кислот к окислению глюкозы

- Метаболическая адаптация больше зависит от характера инициирующего фактора гипертрофии, чем от ее выраженности

- Стимулы ГЛЖ могут быть физиологическими (физическая нагрузка, беременность) или патологическими (АГ)

- Физическая активность увеличивает энергетическую емкость митохондрий (окисление жирных кислот), а АГ – понижает ее.

Для дезадаптивной фазы ГЛЖ, сопровождающейся проявлениями ХСН, типично:

- Угнетение метаболизма жирных кислот в миокарде через нарушение каскада PPAR $\alpha$ /RXR $\alpha$  (активированный рецептор пролифератора пероксисом) [26]

- Снижение активности гликолитического каскада [29]

- Недостаточное образование АТФ и нарушение ее утилизации [30]

- Усиление чувствительности митохондрий к кальцию и свободно-радикальным соединениям, с внезапным повышением проницаемости их мембран, некрозом и/или апоптозом кардиомиоцитов [31]

- Нарушение биогенеза митохондрий (экспрессия митохондриальных белков с соответствующим молекулярным контролем, синтез фосфолипидов, импорт митохондриальных белков, а также формирование сети митохондрий) вследствие угнетения основного регуляторного каскада PGC-1 $\alpha$  ( $\gamma$ -коактиватор ряда рецепторов пролифератора пероксисом), активирующего большинство транскрипционных факторов, таких как ядерные респираторные факторы (NRFs), эстроген связанные рецепторы (ERRs) и PPARs, регулирующих различные аспекты энергетического метаболизма (биогенез митохондрий, окисление жирных кислот, образование антиоксидантов). В настоящее время нарушения в системе PGC-1 $\alpha$  считаются «метаболической сигнальной турой» ХСН [32]

- Появление множества дефектов различных локусов ДНК, кодирующих образование белков митохондрий и кардиолипина, связанное с подавлением митохондриального транскрипционного фактора А (nuclear-encoded mitochondrial transcription factor A, TFAM) [33]

- Срыв системы «качественного отбора митохондрий» [34]

- Истощение запасов основного энергетического субстрата – фосфокреатина и нарушения в системе креатинкиназ [35]

- Прогрессирующее разрушение цитоскелета клеток. Прежде всего, это касается микротубул и промежуточных филаментов [36].

Таким образом, в настоящее время описаны различные механизмы нарушений энергетического обмена при ХСН на уровне утилизации субстрата, структуры и функции митохондрий, состояния цитоскелета, транспорта энергетических фосфатов, целостности мембранных фосфолипидов и т.д. Примечательно, что действия ряда известных кардиологических препаратов (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы), медицинских манипуляций (ресинхронизирующая терапия) рассматриваются в настоящее время через призму энергетического обмена. Благодаря вышеперечисленному, удастся в той или иной мере лишь уменьшить потребление энергии сердцем [37].

### Современные возможности метаболической терапии – место триметазидина

В настоящее время резервы метаболической терапии остаются ограниченными. Предполагаемыми механизмами цитопротекции считаются [38]:

- торможение окисления свободных жирных кислот путем блокирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-KAT), за счет чего обеспечивается аэробный гликолиз, в том числе, при наличии ишемии и гипертрофии миокарда (триметазидин)
- усиление поступления глюкозы в миокардиоциты (раствор глюкоза-калий-инсулин)
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин)
- восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин);
- улучшение трансмиокардиального транспорта  $NAD^+/NADH$  (аминокислоты)
- открытие  $K^+$ -АТФ-каналов (никорандил).

В середине 1980-х годов было разработано вещество триметазидин (ТМД), принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, что приводит к более рациональному использованию поступающего кислорода. Триметазидин является первым (и на сегодняшний день единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, блокаторами кальциевых каналов и нитратами.

Механизм действия триметазидина связан с:

- ингибированием 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что приводит к снижению  $\beta$ -окисления жирных кислот и стимуляции окисления глюкозы
- нормализацией структурной организации сократительного миокарда [39]
- оптимизацией функции миокарда в условиях ишемии за счет снижения продукции протонов и ограничения внутриклеточного накопления  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$
- ускорением обновления мембранных фосфолипидов и защитой мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных.

Указанные процессы помогают сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция. Таким образом, противоишемическое действие триметазидина осуществляется на уровне миокардиальной клетки за счет изменения метаболических процессов, что позволяет клетке повысить эффективность использования кислорода в условиях его сниженной доставки и, таким образом, сохранить функции кардиомиоцита [40].

В работах Косарева В.В. и соавт. обобщен опыт применения триметазидина у больных с различными формами ИБС и хронической сердечной недостаточностью [38,40,41]. Показано, что добавление триметазидина к стандартной схеме терапии ИБС снижает частоту приступов стенокардии, немой ишемии миокарда по данным суточного ЭКГ мониторинга, повышает толерантность к физической нагрузке. При инфаркте миокарда применение триметазидина способствует уменьшению числа зон акинеза и гипокинеза по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ), снижению пиковой концентрации креатинкиназы, уменьшению выраженности патологического ремоделирования миокарда ЛЖ и частоты реперфузионных аритмий, в том числе, и при проведении коронарных вмешательств. Наиболее выраженный положительный эффект триметазидина отмечается у больных с мультиморбидностью (сахарный диабет, хроническая болезнь почек 3 и выше стадии, АГ). Использование триметазидина у пациентов с выраженными симптомами ХСН (класс III-IV по NYHA) способствует снижению выраженности одышки, уменьшению среднего объема сердца, а также повышению фракции изгнания.

В 2008 г. Кузнецов В.И. соавт. изучали эффективность добавления триметазидина к стандартной антиангинальной терапии у больных с хроническими формами ИБС. Было показано, что комбинированная терапия в течение одного мес приводит к достоверному уменьшению числа желудочковых экстрасистол, наджелудочковой экстрасистолии, а также эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. При этом положительный эффект триметазидина наиболее отчетливо наблюдался у пациентов со смещениями сегмента ST по данным Холтеровского мониторинга ЭКГ, подтверждая способность препарата уменьшать выраженность нарушений ритма, индуцированных ишемией [42].

Позднее Зайцева В.И. с соавт. анализировали эффективность добавления триметазидина к стандартной терапии больных АГ с нарушениями ритма. Было показано, что аддитивная метаболическая терапия на протяжении 3 мес способствует не только более выраженному уменьшению количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, но также усилению обратного ремоделирования миокарда ЛЖ [39].

В проспективном двойном слепом исследовании Хи Х. и соавт. (2014) в течение 2 лет изучали эффективность добавления триметазидина в стандартную схему терапии больных сахарным диабетом пожилого возраста, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с постановкой стентов с лекарственным покрытием вследствие трехсосудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий. Выявлено достоверное уменьшение частоты возникновения приступов стенокардии, немой ишемии миокарда при сохранении исходной систолической функции миокарда ЛЖ [43].

В этой связи триметазидин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, антагонистов кальция и нитратов у следующих категорий больных:

- с впервые выявленной стенокардией напряжения
- при недостаточном терапевтическом эффекте от применения гемодинамических антиангинальных препаратов
  - у лиц пожилого возраста
  - у лиц с дисфункцией левого желудочка
  - при хронической сердечной недостаточности
  - с сахарным диабетом
  - при наличии синдрома слабости синусного узла
  - при наличии побочных эффектов вследствие приема традиционных антиангинальных препаратов
    - при наличии выраженных побочных эффектов на фоне лечения антиангинальными препаратами.

В настоящее время активно изучается возможность профилактического назначения триметазидина при различных состояниях. В 2014 г. группой исследователей под руководством Akgüllü Ç. в лабораторных условиях была впервые показана профилактическая польза от назначения триметазидина при проведении внутривенного контрастирования. Для выявления признаков поражения почек (контраст-индуцированной нефропатии) использовались расчётные соотношения оксидантов/антиоксидантов, а также патоморфологические индексы. В результате в группе лабораторных животных, которым контраст вводился совместно с триметазидином, изменения регистрируемых параметров оказались сравнимы с группой контроля (без введения препаратов), в отличие от группы, в которой контраст вводился изолированно [44].

Протективные свойства триметазидина в отношении возникновения рестенозов коронарных артерий после проведения ангиопластики со стентированием изучались группой исследователей под руководством Chen J. в 2013 г. Было показано, что назначение триметазидина, по крайней мере, в течение 1 мес после опе-

рации приводит к снижению частоты рестенозов (4,2% против 11,1% в группе контроля, не принимавшей триметазидин в послеоперационном периоде;  $p=0,001$ ). Прием триметазидина сопровождался увлечением фракции выброса ЛЖ, ( $65,4 \pm 10,7$  в группе триметазидина против  $63,1 \pm 10,4$ , в группе контроля;  $p=0,006$ ). Годовое наблюдение за пациентами выявило снижение частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе триметазидина [45].

В 2003 г. группа онкологов под руководством Tallarico D. оценивала возможность миокардиальной цитопротекции у пациенток с раком молочной железы. В исследование были включены 61 пациентка, рандомизированные на 3 группы: стандартный режим полихимиотерапии (ПХТ) с включением препаратов антрациклинового ряда+триметазидин и дексразоксан, ПХТ+триметазидин, ПХТ+дексразоксан. Продолжительность наблюдения составила 1 год, оценивались параметры диастолической дисфункции (ранние предикторы сердечной недостаточности) по ЭхоКГ. К концу периода наблюдения ЭхоКГ параметры остались сохраненными лишь в группах 1 и 2 (с добавлением триметазидина) и ухудшились в группе 3 (где добавлялся только дексразоксан) [46].

На фармацевтическом рынке РФ триметазидин представлен отечественным воспроизведенным препаратом Депренорм® МВ (КАНОНФАРМА ПРОДАКШН ЗАО, Россия). Клиническая эквивалентность оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков), включая Депренорм, была доказана в исследовании «Кардиоканон», проведенном группой исследователей под руководством Марцевича С.Ю. в 2012 г. Использованные в исследовании «Кардиоканон» дженерики с доказанной биоэквивалентностью в целом продемонстрировали свою клиническую эквивалентность оригинальным препаратам. Их использование у пациентов с ИБС может обеспечить такую же эффективность и качество терапии, как и при назначении оригинальных препаратов [47].

В работе Шостак Н.А. и соавт. (2009) изучалась целесообразность добавления триметазидина к стандартной схеме лечения больных ИБС. На фоне лечения отмечено уменьшение количества приступов стенокардии, значительное снижение числа таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии, а также уменьшение функционального класса стенокардии. Для лечения использовался Депренорм® МВ в дозе 35 мг 2 р/сут [48].

В ходе XIII конгресса терапевтов СЗФО (2014) в докладе профессора Афанасьева В.В. были представлены ключевые положения обоснованности назначения цитопротекторов при различных заболеваниях, доказательная база ведущих исследований, а также новые преимущества лекарственной формы Депренорм® МВ

70 мг для однократного приема. Согласно мнению Европейского общества кардиологов, для триметазидина продемонстрирована возможность комбинированного применения с гемодинамически активными средствами (поскольку главный эффект триметазидина не опосредован снижением ЧСС или АД), а также возможность назначения в качестве дополнительной терапии в случае непереносимости традиционных антиангинальных препаратов [49]. Подчеркнута безопасность назначения препарата, в ходе терапии не зафиксировано изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, отсутствовало проаритмогенное действие, не установлены нарушения гематологических параметров. Наиболее значимыми побочными эффектами явились жжение в эпигастральной области и единичные случаи паркинсонизма в пожилом возрасте.

Новая лекарственная форма (Депренорм® МВ 70 мг) является инновационным препаратом, в основе которого находится матрица с медленно высвобождающейся субстанцией. Преимущества указанной формы проявляются в снижении интракоронарной агрегации тромбоцитов вследствие уменьшения текучести поверхностного слоя мембран тромбоцитов, а также в большей приверженности пациентов к лечению благодаря возможности приема по 1 таблетке (70 мг) 1 р/сут (утром).

Все вышеперечисленные клинические эффекты триметазидина позволяют говорить о востребованности препарата у больных КАС. До настоящего времени КАС остается заболеванием с неуточненной этиологией, с высокой распространенностью и неуклонно увеличивающейся потребностью в кардиохирургическом лечении из-за старения человеческой популяции. В генезе заболевания наиболее часто обсуждаются 2 механизма, связанных с:

- Дистрофическими изменениями створок аортального клапана с разрывами эндотелия и апоптозом эндотелиоцитов на аортальной стороне клапана

- Окислением липопротеидов низкой плотности, попадающих в толщу клапана и являющихся индукторами последующей кальцификации [50].

Способность триметазидина ускорять обновление фосфолипидов мембран клеток, а также тормозить окисление свободных жирных кислот, повышает устойчивость мембран клеток к действию повреждающих факторов и угнетает каскад воспалительных реакций, что может препятствовать возникновению порока.

Ключевым патогенетическим звеном прогрессирования порока является нарастание выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ и ее дезадаптивный характер. Способность триметазидина уменьшать выраженность патологического ремоделирования, выявленная ранее у больных с гипертонической болезнью, востребована в категории пациентов с КАС [39].

При появлении симптомов заболевания важное место триметазидина определяется наличием стенокардии. Ее атипичный характер у половины пациентов, высокая частота «немой ишемии» по данным Холтеровского мониторирования, а также сочетание с кардиалгиями различной природы вследствие мультиморбидности пожилых больных, не только ухудшает качество жизни, но и способствует сокращению ее продолжительности. Особое внимание занимают нарушения ритма, нередко являющиеся непосредственной причиной внезапной смерти при КАС. Возможность уменьшения выраженности эктопий, наряду с антиишемическим и метаболическим действием на миокард, позволяет применять триметазидин и по данному показанию.

В целом ключевыми проблемами в ведении пациентов с КАС являются: снижение темпа прогрессирования порока от его начальной стадии, аортального склероза (стабилизация клеточных мембран, угнетение воспалительного каскада и перекисного окисления липидов), уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания (большинство кардиологических препаратов противопоказаны больным КАС), предотвращение острых сердечно-сосудистых событий (антитромбоцитарные средства), а также улучшение функционального статуса пациентов, у которых планируется протезирование клапана аорты (иногда в сочетании с коронарным шунтированием) с целью последующего повышения качества и продолжительности жизни больных [51].

## Заключение

Обладая всеми вышеперечисленными достоинствами, триметазидин может занять свою нишу в перечне лекарственных препаратов, доступных для лечения пациентов с аортальным стенозом в пожилом возрасте.

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

## Литература

- Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011.
- Shalnova SA, Deev AD, Karpov YA. Arterial hypertension and coronary heart disease in actual practice cardiologist. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2006; (1): 73-80. In Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2006;(1): 73-80).
- Schukin VV, Ryabov AE. Chronic ischemic heart disease in the elderly and senile age. Manual for physicians. Samara: Volga-Business; 2008. In Russian (Шукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Самара: Волга-Бизнес; 2008).
- Kosarev VV, Babanov SA. Occupational diseases of medical workers. Samara: Ofort; 2009. In Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара: Офорт; 2009).
- Karpova NY, MA Rashid, Kazakova TV, Shostak NA Aortic stenosis. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2014; 22 (2): 162-5. In Russian (Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Шостак Н.А. Аортальный стеноз. Русский Медицинский Журнал 2014; 22(2): 162-5).
- Lindman B.R., Bonow R.O., Otto C.M. Current management of calcific aortic stenosis. *CircRes* 2013;113(2):223-37.
- Ortlepp J.R., Schmitz F., Bozoglu T. et al. Cardiovascular risk factors in patients with aortic stenosis predict prevalence of coronary artery disease but not of aortic stenosis: an angiographic pair matched case-control study. *Heart* 2003;89:1019-22.
- Otto C., O'Brien K.D. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart* 2001;85:601-2.
- Freeman R.V., Otto C.M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
- Karpova NY, Shostak NA, Rashid MA et al. Calcified aortic stenosis. Moscow: Media Sphere; 2011. In Russian (Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз. Москва: Медиа Сфера; 2011).
- Demer L.L. Boning up (or down) on statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1565-6.
- Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D. et al. Characterisation of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
- Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:2440-92.
- Carabello B.A. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 2002;105:1746-50.
- Gould K.L., Carabello B.A. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation* 2003;107:3121-3.
- Olshansky B. Syncope: overview and approach to management. In *Syncope: mechanisms and management*. Armonk, N.Y.: Futura; 1998.
- Arthur W., Kaye G. The pathophysiology of common causes of syncope. *Postgrad Med J* 2000;76:750-3.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2012; 33(14):1787-847.
- Lips D.J., DeWindt L.J., van Kraaij D.J. et al. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24:883-96.
- Palmieri V., Watchell K., Gerds E. et al. LV function and haemodynamic features of inappropriate LVH in patients with systemic hypertension. *Am. Heart J* 2001;141:784-91.
- Ingwall J.S. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009;81:412-9.
- Neubauer S. The failing heart - an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140-51.
- Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure, *J Physiol* 2004;555:1-13.
- Taegtmeyer H. Switching metabolic genes to build a better heart. *Circulation* 2002; 106:2043-5.
- Rimbaud S., Sanchez H., Garnier A. et al. Stimulus specific changes of energy metabolism in hypertrophied heart. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:952-9.
- Lei B., Lionetti V., Young M.E. et al. Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:567-76.
- Razeghi P., Young M.E., Alcorn J.L. et al. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 2001;104:2923-31.
- Leong H.S., Brownsey R.W., Kulpa J.E., Allard M.F. Glycolysis and pyruvate oxidation in cardiac hypertrophy - why so unbalanced? *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol* 2003;135:499-513.
- Taegtmeyer H. Genetics of energetics: transcriptional responses in cardiac metabolism, *Ann Biomed Eng* 2000;28:871-6.
- Saks V., Dzeja P., Schlattner U., et al. Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of Frank-Starling law. *J Physiol* 2006;571:253-73.
- Marcil M., Ascah A., Matas J. et al. Compensated volume overload increases the vulnerability of heart mitochondria without affecting their functions in the absence of stress, *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:998-1009.
- Tsutsui H., Ide T., Kinugawa S. Mitochondrial oxidative stress, DNA damage, and heart failure. *Antioxid. Redox. Signal* 2006;8:1737-44.
- Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. *Cardiovasc Res* 2009;81:449-56.
- Twig G., Elorza A., Molina A.J. et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J* 2008;27:433-46.
- Dzeja P.P., Terzic A. Phosphotransfer networks and cellular energetics. *J Exp Biol* 2003;206:2039-47.
- Gupta A., Gupta S., Young D. et al. Impairment of ultrastructure and cytoskeleton during progression of cardiac hypertrophy to heart failure. *Lab Invest* 2010;90:520-30.
- Mudd J.O., Kass D.A. Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008;451:919-28.
- Kosarev VV, Babanov SA Pharmacotherapy of coronary heart disease: the focus cytoprotectors. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2011; 19 (2): 1-4. In Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия ишемической болезни сердца: в фокусе цитопротекторы. Русский Медицинский Журнал 2011;19(2):1-4).
- Zaitsev VI, Davydova IV Potashev SW. The experience of clinical application of trimetazidine in patients with essential hypertension and heart rhythm disturbances. *Ukrainian Cardiology Journal* 2008; 1: 105-9. In Russian (Зайцева В.И., Давыдова И.В., Поташев С.В. Опыт клинического применения триметазидина у больных с эссенциальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Украинский кардиологический журнал 2008.; 1: 105-9).
- Kosarev VV, Babanov SA Clinical pharmacology of drugs used in cardiovascular diseases. Samara: Ofort; 2010. In Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара: Офорт; 2010).
- Kosarev VV, Babanov SA Pharmacotherapy of coronary heart disease: the focus - cytoprotectors. *Kardioneurologiya* 2012; 1 (157): 60-5. In Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия ишемической болезни сердца: в фокусе – цитопротекторы. Кардионеврология 2012; 1(157): 60-5).
- Kuznetsov VI, Chorbinskaya SA, Vyalov SS, et al. Angiozil® retard in the treatment and prevention of arrhythmias. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Kardiologii i Angiologii* 2008; 2: 6-11. In Russian (Кузнецов В.И., Чорбинская С.А., Вялов С.С., и др. Ангиозил® ретард в лечении и профилактике аритмий. Эффективная Фармакотерапия в Кардиологии и Ангиологии 2008; 2: 6-11).
- Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of TMZ on Recurrent Angina Pectoris and Left Ventricular Structure in Elderly Multivessel Coronary Heart Disease Patients with Diabetes Mellitus After Drug-Eluting Stent Implantation: A Single-Centre, Prospective, Randomized, Double-Blind Study at 2-Year Follow-Up. *Clinical Drug Investigation* 2014; 34(4):251-8.
- Akgüllü Ç., Saruhan T., Eryilmaz U., et al. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2014;36(4):575-80.
- Chen J., Zhou S., Jin J., et al. 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.
- Talarico D., Rizzo V., di Maio F., et al. Myocardial Cytoprotection by Trimetazidine Against Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Anticancer Chemotherapy. *Angiology* 2003; 54: 219-27.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. The KARDIOKANON Study: a way to address the issue of clinical equivalence of original and generic drugs. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; 8 (2) 179-84. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(2); 179-84).
- Shostak NA, Smolenskaya OG, Panov AV, et al. Possibilities of therapeutic cardiac cytoprotection in the treatment of complex coronary artery disease. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2009; 6: 25-8. In Russian. (Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В., и др. Возможности терапевтической кардиоцитопroteкции в комплексно терапии ИБС. Российский Кардиологический Журнал 2009;6:25-8).
- Afanasyev V.V. Trimetazidine. New to old (or what should be done to the drug worked, as you want). Symposium: The ambiguity of cardiovascular manifestations in patients receiving therapeutic conditions. XIII Congress of Physicians of the Northwestern Federal District. 12-13 March 2014; Saint-Petersburg. Available at: [http://www.congress.spb.ru/spbto782014/agenda/Trimetazidin\\_Novoe\\_o\\_starom\\_ili\\_chno\\_nuzhno\\_sdelat\\_chnoby\\_preparat\\_rabotal\\_tak\\_kak\\_vam\\_khochetsya/](http://www.congress.spb.ru/spbto782014/agenda/Trimetazidin_Novoe_o_starom_ili_chno_nuzhno_sdelat_chnoby_preparat_rabotal_tak_kak_vam_khochetsya/). Retrieved 08/20/2015. In Russian. (Афанасьев В.В. Триметазидин. Новое о старом (или что нужно сделать, чтобы препарат работал, так как вам хочется). Симпозиум: Многозначность сосудистых проявлений у больных в условиях терапевтического приёма. XIII конгресс терапевтов СЗФО. 12-13 марта 2014; Санкт-Петербург. Доступно на: [http://www.congress.spb.ru/spbto782014/agenda/Trimetazidin\\_Novoe\\_o\\_starom\\_ili\\_chno\\_nuzhno\\_sdelat\\_chnoby\\_preparat\\_rabotal\\_tak\\_kak\\_vam\\_khochetsya/](http://www.congress.spb.ru/spbto782014/agenda/Trimetazidin_Novoe_o_starom_ili_chno_nuzhno_sdelat_chnoby_preparat_rabotal_tak_kak_vam_khochetsya/). Проверено 20.08.2015).
- Towler D. A. Molecular and Cellular Aspects of Calcific Aortic Valve Disease. *Circ Res* 2013; 113(2): 198-208.
- Rashedi N., Otto C.M. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015;23(2):59-69.

Поступила: 04.08.2015  
Принята в печать: 14.08.2015