

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. ТРУДНЫЕ ВОПРОСЫ — ПРОСТЫЕ РЕШЕНИЯ

Ж.М. Сизова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

С позиций доказательной медицины проанализированы и обоснованы показания к применению миокардиального цитопротектора триметазида у больных ишемической болезнью сердца. Рассматриваются результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования КАРДИОКАНОН по оценке эффективности и переносимости двух вариантов комплексной 12-недельной терапии больных стенокардией напряжения II–III функционального класса, основанной на применении оригинальных препаратов и дженериков. Исследование показало клиническую эквивалентность дженерика Депренорм® (Канонфарма Продакшн) оригинальному триметазиду.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, прекондиционирование, цитопroteкция, триметазидин, оригинальный препарат, дженерик, фармакотерапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):183–187

Interchangeability of myocardial cytoprotectors in patients with ischemic heart disease. Difficult questions – simple solutions

Zh.M. Sizova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Indications for myocardial cytoprotector, trimetazidine, in patients with ischemic heart disease are analyzed and justified according to evidence based medicine. Results of a multicenter randomized comparative KARDIOKANON study are discussed in terms of efficacy and tolerability of two variants of the complex 12-week treatment in patients with angina II-III functional class, based on the original and generic drugs. The study showed clinical equivalence of the generic Deprenorm® (Canonpharma Production) to the original trimetazidine.

Key words: ischemic heart disease, chronic heart failure, angina, preconditioning, cytoprotection, trimetazidine, original drug, generic, pharmacotherapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):183–187

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Sizova-klinfarma@mail.ru

Введение

Несмотря на накопленный опыт применения лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной инвалидизации и смертности в экономически развитых странах, при этом на долю ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) приходится примерно две трети случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии. Уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, самой многочисленной группы больных ИБС, составляет 2–3% [1].

Качество жизни этих больных, как правило, низкое, со значительными ограничениями в повседневной жизни, главным образом из-за возникающих приступов стенокардии. В связи с этим лечение больных стабильной стенокардии по-прежнему находится в центре внимания практикующих врачей.

Основной целью фармакотерапии больных стабильными формами ИБС является, в первую очередь, предотвращение возникновения ИМ и внезапной смерти (улучшение прогноза), а также полное купи-

рование или, по крайней мере, уменьшение частоты приступов стенокардии, т.е. улучшение качества их жизни [2].

В современном арсенале практических врачей имеется три группы базисных антиангинальных лекарственных средств, объективно влияющих на качество жизни больных ИБС: нитропрепараты, бета-адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты кальция [3]. Влияние на продолжительность жизни больных доказано только у БАБ и верапамила, к применению которых существует ряд противопоказаний [2].

Традиционно для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии используются нитраты. Однако нитраты нередко дают побочные эффекты, наиболее частым из которых является появление головной боли. Другой причиной, лимитирующей назначение нитратов у больных со стабильной стенокардией, является развитие толерантности к ним. Одна из возможных причин развития толерантности к нитратам — активация процессов свободно радикального окисления, приводящая к снижению активности антиоксидантных ферментов.

Кроме того, препараты гемодинамического действия (БАБ, антагонисты кальция, нитраты) не всегда эффективно контролируют симптомы заболевания даже при их комбинированном применении. По-видимому,

Сведения об авторе:

Сизова Жанна Михайловна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

это связано с тем, что возможности антиангинальной терапии ограничены пределами функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом. Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард с учетом формирования новых представлений о патогенезе стабильной ИБС и нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при гипоксии.

Альтернативные пути антиангинальной терапии

Установлено, что ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением окисления глюкозы и повышением использования свободных жирных кислот (СЖК). Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и использованием жирных кислот, а также повышенная концентрация жирных кислот в ишемизированной зоне являются основными факторами риска реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [4]. Изучение биохимических процессов, протекающих в ишемизированном миокарде, привело к созданию препаратов, способных воздействовать на определенные звенья патогенеза ишемии.

Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление жирных кислот, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относится хорошо себя зарекомендовавший и широко используемый в повседневной клинической практике триметазидин [5].

Механизм действия триметазидина заключается в том, что под его воздействием в условиях ишемии нормализуется энергетический метаболизм клеток путем оптимизации использования кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления СЖК. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ, что способствует сохранению сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом. В условиях ишемии и реперфузии под влиянием триметазидина в кардиомиоцитах уменьшается внутриклеточный ацидоз и накопление ионов Na^+ и Ca^{2+} , происходит улучшение процессов окислительного фосфорилирования с уменьшением продукции митохондриями свободных радикалов [5].

Доказанные свойства триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов — недоокисленных продуктов обмена, а также способность регулировать активность ключевого этапа энергетического метаболизма миокарда — бета-окисления СЖК, по-видимому, и являются фак-

торами, объясняющими усиление антиангинальной эффективности нитратов у больных стабильной стенокардией.

Научные достижения последних лет позволили развить новые подходы к лечению пациентов с ИБС, учитывающие знание биологических процессов на молекулярном уровне. P. W. Hochachka еще в 1996 г. предположил, что жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация, оглушенность и преколонизирование. Физиологический феномен, названный «ишемическим преколонизированием» (ишемическая подготовка), был открыт не так давно, но уже привлек к себе внимание со стороны множества ученых. В случае острой ишемии этот механизм может предотвратить развитие ИМ, а если ИМ все же происходит, ишемическое преколонизирование обеспечивает меньшие размеры инфаркта, уменьшает вероятность появления аритмии, предохраняет от значительных нарушений функций миокарда левого желудочка, а также уменьшает повреждения миокарда, связанные с реперфузией [6].

Благоприятные (кардиопротективные) эффекты ишемического преколонизирования выражаются в уменьшении размера инфаркта, улучшении механической функции сердца, снижении частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, которая без реализации этого феномена привела бы к гораздо более серьезным клиническим последствиям или даже к летальному исходу. Кроме того, ишемическое преколонизирование уменьшает степень повреждения ткани миокарда в результате реперфузии. Эти эффекты продемонстрированы не только в многочисленных экспериментах на животных, но и в реальных клинических исследованиях. В своей статье S. H. Rezakalla и R. A. Kloneg публикуют ряд убедительных доказательных данных, посвященных изучению ишемического преколонизирования у человека [6].

Эффект преколонизирования может быть стимулирован с помощью регулярной физической активности, а также ряда лекарственных препаратов. Одним из препаратов, полностью воспроизводящим данный механизм, является триметазидин, который повышает содержание аденозина и тем самым обеспечивает явление фармакологического преколонизирования.

Триметазидин

Триметазидин — первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской коллегии кардиологов и Американской

ассоциации сердца (АКК/ААС), а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией [2]. Это явилось отражением результатов клинических исследований, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране с оригинальным препаратом триметазида (Предуктал® МВ): TRIMPOL-I, ТАСТ, ТРИУМФ, ПРИМА и др. [7–10]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин показан к назначению на любом этапе терапии стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (БАБ, антагонисты кальция или нитраты), а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к их применению [4].

Применение триметазида может быть эффективным у больных ИБС при гибернированном или «спящем» миокарде. При этом состоянии, обусловленном хронической гипоперфузией, наблюдается нарушение локальной сократимости и развивается систолическая дисфункция левого желудочка при сохранении жизнеспособности клеток и способности отвечать на инотропную стимуляцию. Добавление триметазида к основной терапии приносит дополнительный вклад в восстановление кинетики ишемизированных сегментов миокарда.

Более того, в ряде исследований, в том числе плацебо-контролируемых, продемонстрировано положительное влияние триметазида как на динамику показателей ремоделирования левого желудочка, так и на функциональное состояние больных ХСН, осложнившей течение ИБС. В настоящее время доказано, что при ХСН в условиях тканевой гипоксии помимо нейроморальных расстройств существуют и другие процессы, оказывающие существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом, тем самым способствующие изменению структуры и функции сердца и прогрессированию заболевания [3].

Высокий оксидативный стресс, усиление процессов перекисного окисления и дефицит в миокарде и плазме крови ряда субстанций, обеспечивающих физико-химические свойства мембран клеток и метаболические процессы, в том числе перенос электронов в митохондриях, поступление глюкозы в кардиомиоциты, сопряжение процессов гликолиза и окисления глюкозы приводят к нарушениям электролитного и кислотно-щелочного баланса. При этом миокард оказывается в условиях, при которых возникает массовый апоптоз клеток, что несовместимо с поддержанием адекватной сократительной функции сердца.

Хотя прямого влияния на гемодинамику и контрактную функцию сердца триметазидин не оказывает, его применение создает условия для восстановления

нормального метаболизма миокарда. Это приводит к положительной динамике конечного диастолического и конечного систолического размеров и фракции выброса левого желудочка, усиливает действие основных лекарств и способствует устранению феномена «ускользания эффекта», что связано с изменением функционального состояния ишемизированных кардиомиоцитов под влиянием приема триметазида [12].

Это послужило основанием для применения триметазида при ХСН ишемической этиологии, особенно у больных со стенокардией и перенесших инфаркт миокарда. Более того, триметазидин целесообразно назначать больным ХСН с сопутствующим сахарным диабетом, для которого характерна высокая степень утилизации миокардом жирных кислот.

Несмотря на определенную категоричность суждений, существующих в клинических рекомендациях по лечению ХСН по отношению к миокардиальным цитопротекторам, в том числе триметазидину, их нельзя игнорировать. Нужно четко представлять, что миокардиальные цитопротекторы не являются альтернативными средствами, их применяют вместе с основными (базисными) лекарствами. Это принципиально, так как определяет соподчиненное отношение применяемых лекарств.

Дженерики триметазида

Не менее важным вопросом при долгосрочном лечении больных ИБС является перевод пациента с оригинального препарата на воспроизведенный препарат (дженерик), поскольку нередко врачи считают, что информация, представленная в рекомендациях, или неприемлема для повседневной практики или слишком затратна, чтобы рекомендовать ее для лечения конкретного пациента. Более того, проводить длительную вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений оригинальными препаратами, как показывает практика, из-за высокой стоимости лечения не всегда возможно.

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?

С одной стороны, экономическая целесообразность заставляет врача воспользоваться в первую очередь именно дженериком, если он зарегистрирован. С другой стороны, ряд четко спланированных клинических исследований свидетельствует о том, что далеко не все дженерики являются полноценными копиями [13].

В настоящее время специальных рекомендаций для врачей или фармацевтов относительно того, как проводить такие замены, не разработано. Для России данная проблема приобретает особое значение в свя-

Таблица 1. Прямые затраты на 60-дневный прием триметазида модифицированного высвобождения 35 мг у 1 больного ИБС

Препарат	Прямые затраты на 60-дневный прием триметазида, руб
Оригинальный триметазидин (Предуктал МВ; 35 мг №60)	1433,78
Дженерический триметазидин (Депренорм МВ; 35 мг №60)	470,04

Оптовые цены на препараты определены по данным прайс-листов, представленных на сайте <http://fbr.info/> от 28.02.2013г. на примере национального дистрибьютора Катрен-Москва

зи с тем, что в нашей стране использование зарегистрированных дженериков порой не обеспечивает воспроизведение такой же клинической эффективности и безопасности, как у оригинального препарата [14]. В таких случаях единственным способом подтвердить качество дженерика является проведение методически грамотно спланированных сравнительных клинических испытаний по изучению терапевтической эквивалентности.

Оригинальным препаратом триметазида, зарегистрированного в России, является препарат Предуктал® МВ (Лаборатории «Сервье», Франция), хорошо зарекомендовавший себя в современной кардиологической практике, прежде всего, в лечении ИБС. На данный момент в России существует целый ряд дженерических препаратов триметазида: Депренорм® МВ, Римекор®, Триметазидин-веро, Антистен® МВ и другие [15].

Наиболее интересным дженериком оригинального препарата является препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью Депренорм® МВ (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Данный препарат имеет уникальную матрицу модифицированного высво-

бождения (Евразийский патент №009810), что позволяет поддерживать стабильную концентрацию активного вещества в крови в течение 24 ч.

Результаты исследования «Кардиоканон» по сравнительной оценке эффективности и переносимости двух вариантов комплексной 12-недельной терапии у больных ИБС со стенокардией напряжения II–III ФК, основанной на применении оригинальных препаратов различных фармацевтических компаний и дженериков Российской компании ЗАО «Канонфарма продакшн», показали, что Депренорм® МВ продемонстрировал свою клиническую эквивалентность оригинальному препарату (рис. 1) [16].

Полученные данные о клинической эквивалентности оригинального и дженерического триметазида (помимо уже имеющихся данных о биоэквивалентности препаратов) позволяют рассчитывать на равнозначный клинический эффект при проведении вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных ИБС.

В настоящее время возрос интерес к проблемам экономической оценки эффективности проводимой терапии. С целью проведения фармакоэкономического анализа оригинального предуктала и его клинически эквивалентного дженерика производства ЗАО «Канонфарма продакшн» была оценена средняя стоимость курса лечения 1 больного ИБС. Согласно клиническим рекомендациям курс лечения составил 60 дней при применении триметазида модифицированного высвобождения в дозе по 35 мг 2 раза в сут.

По результатам фармакоэкономического анализа на основе метода «минимизация затрат» стоимость 60-дневного приема триметазида модифицированного высвобождения у 1 больного ИБС проведена в табл. 1.

Таким образом, экономическая выгода при использовании Депренорма® МВ составляет 1433,78–

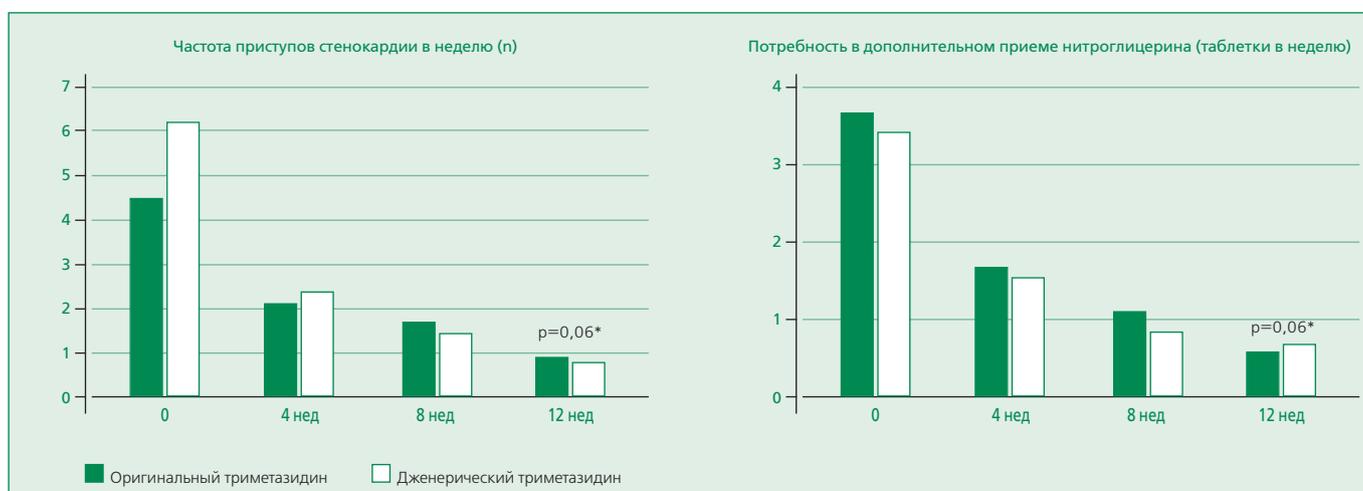


Рисунок 1. Клиническая эквивалентность оригинального и дженерического триметазида [16]

470,04=963,74 рублей. Расчет «упущенных возможностей»: $963,74/470,04 \cdot 100 = 205\%$. Тем самым показано, что переход в лечении пациентов с оригинального триметазида на дженерик производства ЗАО «Канонфарма продакшн» позволит дополнительно пролечить почти в 2 раза больше пациентов.

Заключение

Четкое представление о патофизиологических механизмах повреждения миокардиальных клеток в условиях ишемии, в основе которых лежат метаболические нарушения, обуславливают необходимость включения миокардиального цитопротектора тримета-

тазида в комплексную терапию стабильных форм ИБС. Использование триметазида в составе комплексной терапии больных ИБС обеспечивает высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность.

Препаратом выбора у такой категории больных может быть отечественный дженерик с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному триметазиду и позволяющий значительно снизить затраты на лечение по данным фармакоэкономического анализа.

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

Литература

1. Health and demographic indicators in the Russian Federation in 2009. Statistics. Moscow: Rosstat, 2010. Russian (Медико-демографические показатели в Российской Федерации в 2009 году. Статистические материалы. М.: Росстат; 2010).
2. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2008; 7 (6) suppl 4: 1–40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7 (6) Приложение 4: 1–40).
3. Ol'binskaya L.I., Morozova T.E., Sizova Zh.M., et al. Pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease: a guide for doctors. Moscow: Meditsina; 2006. Russian (Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М., и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006).
4. Pillutla P., Hwang Y.C., Augustus A. et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 288: 1229–1235.
5. Statsenko M. E., Turkina S. V., Fabritskaya S. V., Poletaeva L. V. Myocardial cytoprotection in ischemic heart disease: what do we know about it from the perspective of evidence-based medicine? Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta 2011; (2): 9–14. Russian (Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В., Поletaева Л. В. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета 2011; (2): 9–14).
6. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans. Heart Fail Rev 2007; 12: 201–206.
7. Vasyuk Yu. A., Shal'nova S. A., Kulikov K. G., Shkol'nik E. L. The PRIMA study: trimetazidine modified release of the active substance in the treatment of patients with stable angina and acute myocardial infarction. Epidemiological and clinical stages. Kardiologiya 2008; (12): 10–13. Russian (Васюк Ю. А., Шальнова С. А., Куликов К. Г., Школьник Е. Л. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. Кардиология 2008; (12): 10–13).
8. Makolkin V.I., Osadchiy K. K. Efficacy and tolerability of trimetazidine in the treatment of stable angina within 8 weeks (The Russian study TRIUMF). Kardiologiya 2003; (6): 18–22. Russian (Маколкин В. И., Осадчий К. К. Эффективность и переносимость триметазида при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). Кардиология 2003; (6): 18–22).
9. Zharova E.A. Trimetazidine in combination therapy angina. Serdtse 2002;(1):204–206. Russian (Жарова Е.А. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения. Сердце 2002;(1):204–206).
10. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochelska M. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-I. Cardiovasc Drug Ther 1999; 13: 215–220.
11. Fendrikova A.V., Skibitskiy V.V. The effectiveness of the original drug trimetazidine MB in patients with stable coronary artery disease and persistent during treatment with generic trimetazidine angina (The ETALON Study). Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2011; 10 (4): 96–100. Russian (Фендрикова А.В., Скибицкий В.В. Эффективность оригинального препарата триметазида МВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазида приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (4): 96–100).
12. Gorokhova S.G., Sizova Zh.M. Pharmacotherapy of chronic heart failure in the outpatient physician practices. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M; 2008. Russian (Горохова С.Г., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинической практике врача. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2008).
13. Belousov Yu.B. Generics-myths and realities. Remedium 2003; (7–8):4–9. Russian (Белюсов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003; (7–8):4–9).
14. Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Vashurina I.V. What is the therapeutic equivalent (generic), and how to prove it. Rational Pharmacother Card 2011; 7(2):241–245. Russian (Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Ващурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность (дженерика) и как ее доказать. РФК 2011; 7(2):241–245).
15. Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V. Trimetazidine myocardial cytoprotection: original or generic? Consilium Medicum 2011; 13(10): 67–70. Russian (Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Триметазидин в миокардиальной цитопротекции: оригинал или генерики? Consilium Medicum 2011; 13(10): 67–70).
16. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. et al. The study KARDIOKANON: a way to address the issue of clinical equivalence of original and generic drugs. Rational Pharmacother Card 2012; 8(2):2–7. 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):2–7).

Поступила: 29.03.2013

Принята в печать: 01.04.2013