

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ИШЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ЦИТОПРОТЕКЦИЯ (ТРИМЕТАЗИДИН)

Горбаченков А.А., Хобот В.В.

РГМУ, кафедра профилактической кардиологии, Москва

В последние десять лет большое внимание уделяется так называемым «обратимым дисфункциям миокарда» [10, 18], связанным с ишемией миокарда (табл. 1).

По определению одного из авторов гипотезы «гибернации» миокарда проф. Rahimtooli, гибернация миокарда - нарушение локальной сократимости миокарда и функции левого желудочка, возникающее под действием выраженного и продолжительного снижения коронарного кровотока. Сократимость миокарда может быть частично или полностью нормализована при восстановлении равновесия между поступлением кислорода и потребностью миокарда в нем [11]. Это «тонкий механизм регуляции, адаптирующий функциональную активность миокарда к конкретным условиям кровоснабжения» [12], своего рода защитная реакция «страдающего сердца» [13]. Гибернация миокарда может наблюдаться при различных клинических синдромах. По некоторым данным, участки гибернации миокарда выявляются у 75% больных нестабильной стенокардией и только у 28% больных стабильной стенокардией напряжения [14]. После перенесенного инфаркта миокарда нередко появляются участки гибернации миокарда, количество которых прямо коррелирует с риском последующих сердечно - сосудистых осложнений [15]. Полагают, что синдром «уснувшего» миокарда развивается у 40 - 50% больных ИБС с фракцией выброса левого желудочка, составляющей менее 30% [20].

Гибернация может носить острый, подострый и хронический характер [16]. При «острой» гибернации миокарда восстановление сократительной функции происходит быстро, а гистологические изменения миокарда, как правило,

отсутствуют. Однако, «хроническая» гибернация миокарда сопровождается потерей миофибрилл, накоплением гликогена [17], и для восстановления сократимости в этом случае может потребоваться достаточно много времени - вплоть до 1 года.

В рамках синдрома гибернации в 1980 году S.H. Rahimtoola описал синдром, характеризующийся обратимым нарушением локальной сократимости миокарда в состоянии покоя, которое возникает под действием длительной выраженной *безболевого ишемии* [11]. В современных статьях этот синдром выделен как самостоятельный ишемический синдром [19]. Полагают, что безболевая ишемия может быть связана с умеренной степенью выраженности ишемии, недостаточной для стимуляции болевых рецепторов или с пониженной чувствительностью рецептурных структур к болевым стимулам.

Для объяснения механизмов, лежащих в основе феномена гибернации, предложено две гипотезы. Согласно первой, выдвинутой Rahimtoola, длительное неадекватное кровоснабжение сердечной мышцы приводит к снижению сократительной функции миокарда и активизации защитных процессов. Вторая гипотеза предполагает, что гибернация миокарда развивается на фоне повторяющихся эпизодов ишемии/реперфузии с образованием участков «оглушенного» миокарда. Множество таких участков и дает в сумме «гибернированный» миокард, со временем трансформирующийся в миокард с хроническим нарушением функции левого желудочка [24].

По определению, предложенному Bolli, «оглушенность» миокарда - это нарушение механической функции миокарда, сохраняющееся после восстановления перфузии, несмотря на отсутствие необратимых повреждений и полное или почти полное восстановление кровотока [20]. Полностью обратимое состояние «оглушенности» наблюдается в тех случаях, когда продолжительность периода ишемии не превышает 15 - 20 минут [19].

Для объяснения патогенеза «оглушенности» наиболее принятыми являются две гипотезы. Согласно «кальцевой» гипотезе, причиной «оглушенности» миокарда является нарушение клеточного гомеостаза кальция, что, в свою очередь, обусловлено следующими тремя причинами: 1) снижением чувствительности мышечного волокна к кальцию, 2) перегрузкой клеток кальцием, 3) разобщением процессов возбуждения и сокращения вследствие нарушения функции саркоплазматического ретикулума. Определенный вклад в развитие «оглушенности» миокарда вносит кратковременное повышение концентрации ионов кальция в ткани миокарда при реперфузии, что активирует протеинкиназы, фосфолипазы и другие катаболические ферменты [21].

Таблица 1

Клинические синдромы, связанные с ишемией миокарда*

Обычные клинические синдромы	Новые, недавно описанные ишемические синдромы
Стенокардия напряжения	Безболевая ишемия
Нестабильная стенокардия	"Оглушенность" миокарда, острая или хроническая (включая поврежденный миокард)
Острый инфаркт миокарда	
Ишемическая кардиомиопатия	"Поврежденный" миокард (Maimed myocardium) (Boden et al, 1995)
	Гибернация миокарда
	Смещанный постинфарктный ишемический синдром, включая дисфункцию и ремоделирование левого желудочка
	"Прекодиционирование" миокарда

Примечание: * - по Opie L. K. [19]

Имеются данные, убедительно доказывающие участие свободных радикалов кислорода (супероксид аниона $[O_2^-]$, перекиси водорода $[H_2O_2]$ и гидроксильного радикала $[OH]$) в патогенезе «оглушенности» миокарда. Свободные радикалы кислорода могут препятствовать транспорту кальция и нарушать работу кальций-зависимой АТФ-азной системы в сарколемме [22]. Более того, свободные радикалы препятствуют Na^+/Ca^{++} обмену и нарушают работу Na^+/K^+ -АТФазы, что может приводить к перегрузке клетки натрием из-за нарушения обмена Na^+/Ca^{++} [23]. Таким образом, «свободнорадикальная» и «кальциевая» гипотезы могут быть объединены в один механизм.

Состояние «оглушенности» может развиваться в следующих экспериментальных условиях: в участках миокарда, прилегающих к участкам некроза; после временного повышения потребности миокарда в кислороде в участках, кровоснабжаемых частично стенозированной артерией; после эпизода субэндокардиальной ишемии во время физической нагрузки у собак с гипертрофией левого желудочка; в экспериментах на изолированном сердце, которое подвергли ишемии и реперфузии или гипоксии с последующей реоксигенацией [25].

Кроме того, Braunwald полагает, что характерным признаком «оглушенности» является диастолическая дисфункция левого желудочка. В клинических условиях повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке, снижение скорости расслабления левого желудочка после приступа стенокардии может сохраняться длительное время [19]. После физической нагрузки на тредмиле нарушение подвижности стенок левого желудочка наблюдают в течение 30 минут и более [30]. Операция аорто-коронарного шунтирования нередко приводит к диастолической дисфункции, характеризующейся повышением ригидности стенок левого желудочка во время диастолы [31]. В последние годы описаны два новых патологических состояния, при которых нарушаются функции предсердий или желудочков сердца. После восстановления синусового ритма сердечных сокращений нередко наблюдается «оглушенность» предсердий. «Оглушенность» миокарда после эпизодов желудочковой тахикардии - это нарушение функции левого желудочка на фоне восстановления синусового ритма после желудочковой тахикардии [19].

Состояние, при котором восстановление функции левого желудочка происходит в течение продолжительного периода времени, называют «хронической оглушенностью» или «тяжелым повреждением (*taimed*)» миокарда [27].

Ишемическая метаболическая адаптация («прекондиционирование») была впервые описана Murre с соавт. [26] как повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии. Помимо повышенной устойчивости к необратимым повреждениям, метаболическая адаптация эффективно предупреждает развитие и других нарушений, связанных с ишемией и реперфузией, в том числе нарушений сократительной функции миокарда и желудочковых аритмий.

Защита, обеспечиваемая метаболической адаптацией, проявляется сразу после окончания адаптационного воздействия, но угасает через 1 - 2 часа. В 1993 г. появилось сообщение о том, что через 12 - 24 часа после адаптационного воздействия развивается замедленная фаза защитной реакции, менее мощная, но более длительная (до 72 часов) [29].

Хотя процессы, лежащие в основе ишемической метаболической адаптации, до конца не ясны, можно предположить, что феномен «прекондиционирования» должен быть связан с аденозиновыми и опиоидными рецепторами. Эффекты целого ряда индукторов (аденозин, опиоиды, норадреналин, ацетилхолин и брадикинин) опосредуются через активацию рецепторов, регулируемых ингибиторным G-белком, что запускает каскад киназных реакций, причем центральное место в этих процессах занимает протеинкиназа C [29]. Считается, что эти ферменты являются важными звеньями в процессах передачи сигнала, конечным итогом которых является фосфорилирование и активация одного или нескольких эффекторов (которыми могут являться АТФ-зависимые митохондриальные калиевые каналы).

Положительное воздействие метаболической адаптации для предупреждения инфаркта миокарда было показано в экспериментах на животных, а также была продемонстрирована возможность адаптации кардиомиоцитов в культуре клеток. Клинические данные включают изучение феномена «разминки» - постепенного уменьшения ангинозных проявлений в течение дня или после умеренной физической нагрузки [29], изучение зависимости исхода инфаркта миокарда от наличия или отсутствия в прединфарктном периоде нестабильной стенокардии, исследования реакции миокарда во время кратковременных эпизодов ишемии и реперфузии миокарда во время чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

Наиболее веские доказательства в пользу возможного наличия метаболической адаптации миокарда человека были получены в ходе операций на сердце, при которых оценивали устойчивость его к общей ишемии [32].

Аналогичная защитная реакция может наблюдаться и во время приступа безболевой ишемии. Нельзя исключить, что «прекондиционирование» миокарда - это составная часть общей клинической картины, характерной для повторных эпизодов как обычной, так и безболевой ишемии [26].

Сочетанный постинфарктный ишемический синдром. В настоящее время получены данные о том, что в постинфарктном периоде сердечная мышца представляет собой сочетание участков «оглушенного» и «уснувшего» миокарда, областей некроза и нормального миокарда. По результатам одного из исследований, у 40% больных, перенесших инфаркт миокарда, физическая нагрузка приводит к ишемии миокарда, причем в одной трети случаев ишемия носит безболевой характер [33]. Теоретически, повторные эпизоды ишемии миокарда способствуют развитию «оглушенности» и/или гибернации миокарда. С другой стороны, последствия ишемии могут быть не столь тяжелыми, благодаря защитной реакции «прекондиционирования». В некоторых случаях для восстановления сократимости и увеличения фракции выброса левого желудочка требуется от 5 недель до 7 месяцев [19].

При длительной дисфункции отдельных сегментов миокарда левого желудочка клетки сердечной мышцы уменьшаются в размерах, накапливается коллаген, появляются фибробласты [19, 9, 7]. Некоторые гистоморфологические изменения - например, утрата миоцитами миофибрилл, характерна как для гибернации, так и для дисфункциональной атрофии миокарда. Следовательно, можно предположить, что длительная гибернация со временем приводит к дисфункциональной дистрофии миокарда. Более того, под действием пока еще неизвестных факторов сердечная мышца может трансформироваться, приобретая фенотипические признаки «эмбриональной», недифференцированной ткани, в этом случае восстановление нормальной функции миокарда требует большего времени. Миоциты с таким фенотипом имеют менее развитые миофибриллы, мелкие митохондрии, содержат меньше актина и миозина, в них уменьшен саркоплазматический ретикулум и увеличены отложения гликогена. Эти изменения характерны для адаптационного процесса, при котором накопление энергетического субстрата (гликогена) сочетается со снижением сократимости (деградацией миофибрилл).

Энергообеспечение работы сердца

Кратко остановимся на путях энергообеспечения работы сердца [34]. Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), выступающая в качестве источника энергии, синтезируется в митохондриях кардиомиоцитов в цикле лимонной кислоты (цикле Кребса), в котором происходит расщепление ацетил - CoA до CO_2 и атома водорода. Электроны атомов водорода передаются по дыхательной цепи, где их энергия в ходе окислительного фосфорилирования превращается в энергию АТФ, а электроны соединяются с кислородом и образуют воду.

Ацетил - CoA образуется в результате расщепления трех основных субстратов: глюкозы, лактата или свободных жирных кислот. Примерно 1/3 энергии сердце получает в результате превращения углеводов (гликолиз) и 2/3 за счет окисления жирных кислот.

Окисление глюкозы в присутствии кислорода (аэробный гликолиз) протекает до образования пирувата, который затем аэробно распадается в цикле Кребса. Лактат поступает в клетку с помощью молекулы - переносчика и превращается в пируват с помощью фермента лактатдегидрогеназы, который вступает в цикл Кребса. Лактат и свободные жирные кислоты способны конкурировать между собой за кислород, поступивший в миокард, так как каждое из этих веществ, в зависимости от концентрации, может выполнять функции основного питательного вещества. Свободные жирные вещества в кардиомиоцитах подвергаются активации, выражающейся в превращении их в длинноцепочечный ацил - CoA, что протекает с затратой АТФ. Транспорт ацил-CoA внутрь митохондрий происходит с участием карнитина. В результате реакции карнитина с ацил - CoA образуется ацилкарнитин, который выступает в качестве переносчика ацильной группы через внутреннюю мембрану митохондрий. Под влиянием карнитинацилтрансферазы ацилкарнитин превращается в свободный карнитин и ацил - CoA. На следующем этапе происходит бета-окисление жирной кислоты, конечным продуктом

которого является ацетил-CoA, поступающий в цикл лимонной кислоты. Полное окисление разных субстратов в цикле Кребса и последующее окислительное фосфорилирование в дыхательной цепи, протекающее в митохондриях, сопровождается образованием, в зависимости от вида субстрата, разного количества АТФ. Так, например, при окислении молочной кислоты образуется 36 молекул АТФ, при окислении пальмитиновой кислоты - 130 молекул АТФ.

При ишемии происходит снижение доставки экзогенных субстратов и кислорода, снижается скорость утилизации глюкозы, скорость поглощения свободных жирных кислот по мере угнетения митохондриального окисления. В условиях недостаточного поступления кислорода окисление жирных кислот протекает не полностью, накапливаются ацил-CoA и среднецепочечные жирные кислоты. Кроме того, в результате липолиза фосфолипидов сарколеммы и других мембран накапливаются токсические продукты, которые усиливают повреждение мембран и усугубляют тяжесть ишемии. В анаэробных условиях классический гликолиз протекает до превращения глюкозы в лактат. При этом образуется всего 2 молекулы АТФ. В отсутствии кислорода скорость гликолиза может увеличиваться в несколько раз, благодаря эффекту Пастера (способность клеток в анаэробных условиях увеличивать скорость поглощения глюкозы и образование лактата, который, вместо того, чтобы утилизироваться, выходит из клеток). Выход лактата и накопление ионов H^+ , а также продуктов перекисного окисления липидов приводят к ацидозу и нарушению проницаемости клеточных мембран. Это влечет за собой выход ферментов в кровь, нарушение работы различных ферментативных систем, в частности, нарушение работы Na^+/K^+ -АТФазы, Ca^{++} -АТФаз мембран клеток, а, следовательно, накопление Na^+ , Ca^{++} в цитоплазме, потерю внутриклеточного K^+ . Эти процессы вызывают электрическую нестабильность и нарушение ритма сердца, повреждение митохондрий, активацию лизосомальных ферментов и фосфолипаз, что, в конечном итоге, приводит к повреждению мембран, структурных элементов клетки и ее гибели.

В 1963 г. P.J. Randle и соавт. [34] обосновали теорию «глюкозо-жирнокислотного цикла», согласно которой окисление глюкозы и жирных кислот тесно сопряжено между собой и находится в обратной зависимости. Таким образом, если с помощью химических соединений подавить бета-окисление жирных кислот в цикле Кребса, то происходит резкое увеличение утилизации глюкозы клетками и стимуляция процесса гликолиза, который не требует такой большой доставки кислорода, как окисление жирных кислот. Экспериментально установлено, что если сердце использует только свободные жирные кислоты, то для производства того же количества АТФ, что и при окислении глюкозы, необходимо на 17% больше кислорода [34].

Триметазидин

Французкой фармацевтической фирмой Сервье создан лекарственный препарат триметазидин (торговое название «Предуктал», «Вастарел»), обладающий, по-видимому, способностью прерывать бета-окисление жирных кислот.

Недавно расшифрован более точный механизм действия препарата [35, 36]. Предукал селективно угнетает «длинноцепочечную» 3-кетоацилСоАТиазолазу - последний фермент, участвующий в бета-окислении жирных кислот. Ингибируя окисление жирных кислот, предукал приводит к значительному увеличению активности ключевого фермента окисления глюкозы - пируватдегидрогеназы и резко увеличивает метаболическое использование глюкозы (в 2-3 раза). Это способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону окисления глюкозы, уменьшению ацидоза в миокарде, обеспечивая, тем самым, защиту мембранных структур клетки и столь необходимую в условиях ишемии поддержку сократительной функции миокарда. Препарат сохраняет энергетический потенциал миокарда [37]. Множество данных экспериментов на животных и на культуре клеток миокарда свидетельствуют об антиишемическом действии препарата.

Многочисленные клинические исследования, проведенные с использованием двойного слепого метода под контролем плацебо или эталонных антиангинальных препаратов, свидетельствуют о снижении у получающих триметазидин больных количества ангинозных приступов и улучшении показателей пробы с дозированной физической нагрузкой (общая выполненная работа, продолжительность нагрузки, продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм). Полученные в последние годы данные позволили Целевой группе Европейского кардиологического общества в 1997г. рекомендовать использование триметазидина в лечении больных со стабильной стенокардией напряжения, наряду с классическими антиангинальными препаратами. По данным клинических исследований, триметазидин эффективен при лечении больных со стабильной стенокардией как в виде монотерапии (не уступая в этом отношении пропранололу) [1], так и в комбинации с бета-адреноблокаторами [2]. Существуют данные о большей эффективности комбинации пропранолола с триметазидином, чем с изосорбитом динитратом [3]. На фоне приема триметазидина и дилтиазема у больных ИБС увеличивается продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии [4]. Наконец, такая комбинация позволяет купировать болевой синдром столь же эффективно, как и нифедипин, но оказывает при этом менее выраженное побочное действие [5].

Особый интерес представляют данные о применении триметазидина при сердечной недостаточности. В фундаментальных работах O. Frank, Braunwald, B.V. Парина, Ф.З. Меерсона, Е.И. Чазова, Н.М. Мухорлямова, Ю.Н. Беленкова было показано, что снижение сократимости обусловлено дефицитом макроэргических фосфатов, необходимых для бесперебойной работы K^+ - Na^+ -АТФазы, обеспечивающей сокращение. Действие триметазидина осуществляется путем сохранения энергии во время ишемии и последующей реперфузии.

Guarnieri и соавт. исследовали эффект триметазидина на изолированные сердечные митохондрии после их обработки монокроталином, обладающим специфической митохондриальной токсичностью [37]. Триметазидин значи-

тельно уменьшал токсический эффект монокроталина, улучшая утилизацию кислорода и уменьшая образование свободных радикалов. В эксперименте на животных триметазидин уменьшал выраженность симптомов сердечной недостаточности, вызванной введением монокроталина, по сравнению с контролем [38]. Он препятствовал снижению сократительной способности миокарда у крыс, вызываемой доксирубицином [34].

В экспериментах на изолированных сердцах крыс добавление триметазидина к перфузионному раствору благоприятно сказывалось на восстановлении сердечной деятельности (+33%) и эффективности работы сердца после быстрой реперфузии (+24%), по сравнению с контрольной группой [8]. Кроме того, это предотвращает диастолическую контрактуру сердца, в основном препятствуя истощению в миокарде адениновых нуклеотидов и пуринов.

По данным L. Brottier и соавт. [39], у 20 больных (средний возраст - 60 лет) с ишемической кардиомиопатией и недостаточностью кровообращения 3-4 функционального класса по NYHA добавление к стандартной терапии триметазидина (60 мг в день) в течение 6 месяцев привело к уменьшению функционального класса недостаточности на 1 ступень у всех больных, снижению объемов сердца и увеличению фракции выброса на 3,1%. В группе больных, получавших плацебо, не отмечено улучшения функционального состояния, а фракция выброса за этот период снизилась на 16,6%.

Предукал использовался в комплексной терапии больных с недостаточностью кровообращения [34]. При этом отмечено, что терапия в течение 1 месяца существенно улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку кистевого сжатия у тяжелых больных [34]. Учитывая, что наличие неадекватной реакции со снижением сердечного выброса на изометрическую нагрузку свидетельствует о нарушении компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы и является прогностически неблагоприятным признаком [34], улучшение реакции на фоне приема триметазидина может свидетельствовать о необходимости более широкого использования препарата в терапии больных с недостаточностью кровообращения, во всяком случае - ишемического генеза.

В другом исследовании под наблюдением находились больные с ИБС, наличие которой было подтверждено результатами коронарной ангиографии [40]. В работе сравнивали влияние триметазидина и плацебо на систолическую функцию левого желудочка у этих больных после проведения им баллонной коронарной ангиопластики. Фракцию выброса левого желудочка определяли путем измерения конечно-диастолического и конечно-систолического контура сердечной тени. Результаты исследования свидетельствуют о статистически более достоверном увеличении фракции выброса левого желудочка у больных, принимавших триметазидин, чем у лиц, получавших плацебо (триметазидин - 53,6 - 57,8%; контроль - 55,2 - 56,4%; $p < 0,05$).

В другом исследовании Kober и соавт. исследовали потенциальный цитопротекторный эффект на миокард при ишемии, индуцированной ЧТКА ($n=20$). У получавших

триметазидин больных достоверно уменьшалась тяжесть ангинозных приступов и величина максимального смещения сегмента ST (по данным интракоронарной ЭКГ) [37].

Недавно было завершено исследование, в котором 94 больным с острым инфарктом миокарда (менее 6 часов) проводили экстренную БКА в связи с полной окклюзией проксимального сегмента коронарной артерии. Больные были рандомизированы двойным слепым методом на группы, в которых получали триметазидин (40 мг внутривенно струйно, затем в течение 48 часов в/в инфузия 60 мг/сут) или плацебо [41].

В группе триметазидина повышение сегмента ST (свидетельствующее о повреждении миокарда во время реперфузии) наблюдали у достоверно меньшего количества больных (7 по сравнению с 14 в группе плацебо). На фоне приема триметазидина сегмент ST быстрее возвращался к изолинии, что свидетельствовало о более быстром и полном восстановлении коронарного кровотока у больных.

Кроме того, цитопротективные свойства триметазидина были полностью подтверждены результатами другого исследования, в котором больным ИБС проводили аортокоронарное шунтирование (АКШ) [42]. Больные начинали принимать триметазидин за 3 недели до операции (20 мг 3 раза в сутки, перорально), во время АКШ препарат был добавлен в кардиоплегический раствор. На фоне приема триметазидина улучшалась функция левого желудочка (достоверно - индекс работы сердца, $p=0,01$ по сравнению с плацебо) и уменьшалась степень повреждения миокарда во время операции (достоверно снизилась продукция миозина через 4 ч после АКШ, $p<0,05$).

На симпозиуме в рамках конгресса ESC профессор P.G. Steg (Париж, Франция) представил результаты многоцентрового двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования. В данном исследовании проводилось изучение влияния сдвига в использовании субстратов энергетического метаболизма с жирных кислот в сторону глюкозы на признаки реперфузионного повреждения у 94 больных, которым проводилась ЧТКА в острую фазу инфаркта миокарда. Больным вводилось в/в либо плацебо, либо триметазидин в дозе 40 мг с последующей инфузией его в дозе 60 мг в течение 48 часов. Для оценки динамики сегмента ST использовался способ непрерывного векторкардиографического мониторингирования. В исследовании было показано, что на фоне применения триметазидина наблюдается достоверное увеличение темпов возвращения сегмента ST к изолинии после проведения ЧТКА. Отмечалась меньшая выраженность подъема сегмента ST, которая, однако, не достигла уровня статистической значимости (23,42%, $p=0,11$) [44].

Наиболее показательны результаты клинического исследования S.L. Chierchia, выполненного с использованием стресс-эхокардиографии с фармакологической нагрузкой добутамином [37].

Показано, что триметазидин не только предохраняет от ишемической дисфункции, вызываемой добутамином, но также улучшает регионарную, исходно нарушенную, функцию левого желудочка, о чем свидетельствует значитель-

ное снижение индекса движения стенки во время максимальной концентрации добутамина при проведении стресс-эхокардиографии и в покое на фоне активного лечения триметазидином. Лечение триметазидином было также связано с достижением более высоких доз добутамина и с удлинением времени инфузии, что, по-видимому, объясняется повышением устойчивости миокарда под действием триметазидина к возникновению ишемической дисфункции. Наблюдается тенденция к параллелизму между этим благоприятным действием триметазидина и частотой приступов стенокардии во время лечения. Полагают, что повышение фракции выброса левого желудочка связано со снижением количества участков гибернации миокарда, так как на фоне приема триметазидина у больных увеличивается включение ^{99m}Tc -изонитрила в пораженных, но сохранивших жизнеспособность регионах сердечной мышцы. Триметазидин усиливает окислительные процессы в митохондриях, что, по-видимому, и способствует задержке ^{99m}Tc -изонитрила в кардиомиоцитах [43]. В отличие от других антиангинальных препаратов, триметазидин действует на ишемизированные клетки непосредственно, без каких-либо существенных изменений гемодинамики.

Маколкиным В. И. и соавт. [10] было проведено исследование воздействия триметазидина на ишемическую дисфункцию миокарда у больных различными формами ИБС. До начала исследования больным проводилось эхокардиографическое исследование на фоне малых доз добутамина для выявления зон гипо- акинезии и дискинезии. Далее в течение месяца проводилась традиционная антиангинальная терапия в сочетании с триметазидином (60 мг в сутки), после чего вновь проводилась стресс-эхокардиография.

В результате проведенной терапии количество нормокинетических зон увеличилось с 28% до 62%, зоны гипокинеза уменьшились с 68% до 32%, зоны акинеза - не изменились. Фракция изгнания увеличилась с $45,51 \pm 2,45$ до $56,49 \pm 2,16$; объемы сердца (конечный систолический объем) с $91,2 \pm 12,8$ уменьшился до $68,7 \pm 12,4$, а конечный диастолический объем - с $166,5 \pm 17,2$ до $149,3 \pm 19,6$; подобная динамика величины объемов хотя статистически и недостоверна, тем не менее тенденция направленности изменений вполне очевидна. Увеличился и процент систолического укорочения межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, что также свидетельствует об улучшении инотропной функции миокарда на фоне лечения [10].

С. Н. Терещенко [45] проведена оценка клинической эффективности триметазидина в комплексной терапии больных с постинфарктной сердечной недостаточностью 3 - 4 функционального класса по NYHA. Под наблюдением находилось 130 больных с постинфарктным кардиосклерозом, подтвержденным электрокардиографически. Больные были разделены на 2 группы, в зависимости от проводимого лечения: в 1-ю группу вошли больные, получавшие базисную терапию (периндоприл, мочегонные препараты и сердечные гликозиды), во 2-ю - больные, которым к базисной терапии был добавлен триметазидин (по 20 мг три раза в сутки). Длительность лечения составила

Таблица 2

Влияние триметазидина на ишемические синдромы

Ишемические синдромы	Влияние триметазидина	Литература
Болевая ишемия	↓*	1, 2, 3, 4, 5, 43
Безболевая ишемия	↓*	1, 2, 3, 5, 43
Оглушенность	↓*	40, 41, 42, 43, 44, 8
Гибернация	↓ (?)	10, 37, 39, 43, 45

Примечание: * - уменьшение выраженности

12 месяцев. Структурно - функциональное состояние левого желудочка изучалось на эхокардиографе по стандартной методике. К концу 12 месяца динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка оставалась аналогичной, за исключением сократительной функции левого желудочка. На фоне терапии триметазидином фракция выброса и % DS были достоверно выше, чем у больных первой группы. Длительная терапия изучаемыми препаратами приводит к улучшению показателей центральной гемодинамики и достоверной регрессии размеров ЛЖ, что при улучшении показателей систолической и диастолической функции следует расценивать как благоприятное влияние на ремоделирование ЛЖ.

Пархоменко А. Е. [46] показано положительное воздействие триметазидина на раннее ремоделирование ЛЖ при остром инфаркте миокарда, а Куимов А. Д. и соавт. отметили положительное воздействие триметазидина на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию ЛЖ сердца у больных ИБС [47].

В ходе многочисленных исследований была полностью подтверждена высокая клиническая эффективность триметазидина, назначаемого как в виде монотерапии, так

и в комбинации с хорошо известными антиангинальными препаратами. Влияние препарата на различные ишемические синдромы оценена в ряде клинических исследований (табл. 2).

Согласно предварительным данным (которые необходимо подтвердить в широкомасштабных клинических исследованиях), триметазидин высокоэффективен при тяжелых формах ишемии миокарда, у больных с ишемической кардиомиопатией, при проведении коронарной ангиопластики в связи с острым инфарктом миокарда или во время аортокоронарного шунтирования.

Заключение

Медикаментозная терапия цитопротективными препаратами привлекает в настоящее время пристальное внимание клиницистов. Это связано, в первую очередь, с открытием «новых ишемических синдромов» - гибернации, «оглушенности» и метаболической адаптации («прекондиционирования») миокарда [43,6]. Триметазидин улучшает состояние миокарда не только в зонах ишемии, но и, возможно, в зонах гибернации и оглушения. Триметазидин - единственный цитопротективный препарат, эффективность и безопасность которого при лечении больных ИБС доказана в ходе многочисленных клинических исследований, проводившихся во многих странах мира. Результаты этих исследований свидетельствуют о необходимости использовать триметазидин у всех больных ИБС, независимо от того, получают они препараты с гемодинамическим механизмом действия или нет. Кроме того, добавление его в комплексную терапию при наличии субклинических или клинических признаков снижения сократительной функции миокарда вполне оправдано. Оказывая цитопротективный эффект, триметазидин «охраняет» миокард от грубой деструкции в условиях хронического снижения коронарного кровотока, таким образом препятствуя прогрессированию сердечной недостаточности.

Литература

- Detry J.M., Sellier P, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Br.J.Clin.Pharmacol. 1994; 37: 279 - 288.
- Michaelides A. P. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-bloker treatment. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 1989; 46: 1179 - 1190
- Michaelides A. P., Spiropoulos K. et al. Anti-anginal efficacy of the combination of trimetazidine- propranolol compared with isosorbide dinitrate- propranolol in patients with stable angina. Clin. Drug Invest. 1997; 13: 8-14.
- Levy S, for the Group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1995; 76: 12B - 16B.
- Dalla-Volta S, Maraglino G, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind crossover study. Cardiovasc. Drug Ther. 1990; 4: 853 - 860.
- Graham Jackson. Angina, myocardial hibernation and trimetazidine. Int. J of Clinical Practice. 1997; Vol 51/ 6: 327.
- St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al, for the SAVE Investigators. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction. Baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the survival and enlargement (SAVE) trial. Circulation. 1997; 96: 3294-3299.
- Lopashuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxydation in the heart. J.Mol. Cell. Cardiol. 1998; 30: Abstract (A 112).
- Мареєв В.Ю. Разгрузочная терапия у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Consilium medicum. 2000; 2, 11: 477 -484.
- Маколкин В.И. Проблема цитопротекции у больных ИБС. Труды первого международного научного форума «Кардиология 99». 1999. 86 - 90.
- Rahimtoola S.H. Патофизиологическая концепция гибернации миокарда: определение, обоснование и клиническое значение.
- Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС. 1999. 21/2: 76 - 79.
- Hearse J.D. Myocardial ischemia: can we agree on definition for the 21st century? Cardiovascular Res. 1994; 28: 1737 - 1744.
- Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium. Am. Heart J. 1989; 117:211 -221.
- Carlson e.b. Cowley M.J. et al. Acute changes in global and regional rest ventricular function after successful coronary angioplasty: comparative results in stable and unstable angina. J.Am.Coll.Cardiol.

- 1989; 13: 1262 - 1269.
16. Adams J.N., Norton M. et al. Hibernating myocardium after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. Eur. Heart J. 1995; 16:36. Abstract.
17. Rahimtoola S.H. From coronary artery disease to heart failure: roud of the hibernating myocardium. Am.J.Cardiol. 1995; 75: 16E -22E.
18. Borgers M. Thone F. Et al. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: chronic hibernation? Cardiovasc. Pathol. 1993; 2: 237 - 245.
19. Горбаченков А.А. Поздняков Ю.М. Коронарный клуб. 1999. 133 - 140.
20. L.H. Opie. Недавно выявленные ишемические синдромы и эндогенная цитопroteкция миокарда: их роль в клинической кардиологии сегодня и в будущем. Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС. 1999. 21/2: 65 -73.
21. L.H. Opie. Особенности метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца. Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС. 1999. 21/2: 2 -4.
22. R. Bolli, B.Dawn et al. «Оглушенность» миокарда. Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС. 1999. 21/2: 74 -75.
23. Kaneko M, Elimban V. Mechanism for depression of heart sarcolemmal Ca²⁺ pump by oxygen free radicals. Am.J.Ptysiol. 1989; 257: H804 - H 811.
24. R. Bolli. Basic et clinical aspects of myocardial Stunning. Prog. Cardiovasc. dis. 1998; 40: 477 - 516.
25. Shen Y.T. Vatner S.F. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. . Hibernation versus stunning. Circ. Res. 1995; 76: 479 488.
26. Braunwald E. Stunning of myocardium: an update. Cardiovasc. Drugs Ther. 1991; 5: 849 - 851.
27. Murry C.E. Jennings R.B. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. Circulation. 1986; 74: 1124 - 1136.
28. L.H. Opie. Chronic stunning: a new switch in thought. Basic Res. Cardiol. 1995; 90: 303 -304.
29. Yellon D.M., Dana A. Эндогенная защита миокарда: значение метаболической адаптации («прекондиционирования»). Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС. 1999. 21/2: 80 -83..
30. Klonner R.A. Allen J. Stunned left ventricular myocardium after exercise treadmill testing in coronary artery disease. Am.J. Cardiol. 1991; 68: 329 - 334.
31. McKenney P.A. Apstein C.S. Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery. J.Am.Coll.Cardiol. 1994; 24: 1189 - 1194.
32. Yellon D.M., et al. Preconditioning the human myocardium. Lancet. 1993; 342: 276 -277.
33. Jespersen C.M. et al. The prognostic value of maximum exercise testing soon after first myocardial infarction. Eur. Heart J. 1985; 6: 769 - 772.
34. Глезер М.Г. Асташкин Е.И. Предуктал - ноавое направление в цитопroteкции миокарда. Клиническая геронтология, 1998. 1:65 -75.
35. Lewandovsky e.D. Methabolic mechanisms associated with antianginal therapy. Circ. Res.2000; 86: 487 - 489.
36. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopashuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy methabolism from fatty acid oxydation to glucose oxydation by inhibiting mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl -Coenzym A Thiolase. Circ. Res. 2000;86: 580 - 588.
37. Chierchia S.L. and Fragasso G. Protective effects of trimetazidine on ischaemic dysfunction. Eur.Heart Suppl. 1999; 1 (Suppl 0): 024 -027)
38. Guarneri C., Muscary C. Biochem. Pharmacol. 1988. 37: 4685 - 4688.
39. Brottier., Barat J.L., et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur.Heart J. 1990;11: 207 -212.
40. Birand A, Kudaiberdieva G.Z., Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. Angiology.1997; 5: 413 - 422.
41. Kober G., Buck T, Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. Eur. Heart J., 1992; 13: 1109 - 1115.
42. Fabiani JN, Ponzio O, et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. J. Cardiovasc. Surg. 1992; 33: 486 - 491.
43. Lalouette A., Meurin P., Оптимальная медикаментозная терапия ишемической болезни сердца: роль триметазидина. Медикография. Метаболизм миокарда и лечение ИБС. 1999. 21/ 2: 92 -100
44. Quentzel S. Оптимизация сердечного метаболизма: клиническая реальность. Сердце и метаболизм. 2000; 5: 12 -16.
45. Терещенко С.Н. , Акимова О.С. и соавт. Цитопroteктор триметазидин в комплексной терапии постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 1999; 39/9: 48 -52.
46. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В. и соавт. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктала) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. Тер.архив. 1996, 68/9: 47-52.
47. Куимов А.Д., Маченская С.Д. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных ИБС. Тер.-архив. 1999; 71/1Ж 39 -48
48. Task forse of the European Society of Cardiology. Management of stable angina. Eur. Heart J. 1997; 18: 394 -413.

Поступила 05/07-2001

* * *