

Нормализующее влияние триметазидина на компоненты синдрома инсулинорезистентности и функциональное состояние миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца

В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева, И.Э. Малиновская, О.В. Янус, И.В. Третьяк

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *воспаление, метаболизм, ишемическая болезнь сердца, липиды, липопротеины, углеводы, кардиодинамика*

В последние годы в лечении больных с кардиальной патологией все больше внимания уделяют применению препаратов метаболического действия. Они не оказывают прямого влияния на причинные факторы развития ишемической болезни сердца (ИБС), но существенно нормализуют метаболические сдвиги, как непосредственно связанные с ее патогенезом, так и вызванные сопутствующей гипертензивностью механизмов нейрогуморальной регуляции.

Известно, что в условиях нормального кровоснабжения сердца основным источником его энергообеспечения является утилизация свободных жирных кислот (СЖК), которая дает максимальный выход энергии на единицу субстрата и обеспечивает от 60 до 90 % АТФ, необходимого для поддержания функции и жизнеспособности миокарда. Наличие СЖК как субстрата энергетического метаболизма сопровождается резким угнетением окисления глюкозы и лактата в миокарде [17]. Поэтому снижение концентрации СЖК в плазме крови или фармакологические воздействия, прямо угнетающие их окисление в митохондриях, приводят к увеличению скорости транспорта в митохондриях пирувата и таким образом к повышенной утилизации глюкозы и лактата [8].

Однако окисление СЖК сопряжено с потреблением большого количества кислорода, а ограничение его доставки при поражении венечной сосудистой системы сопряжено с резким нарушением утилизации СЖК как субстрата энергетического метаболизма в кардиомиоцитах. В них накапливаются недоокисленные продукты обмена, которые угнетают транслоказу митохондрий и перенос макроэргических фосфатов через их мембрану, способствуют разобщению окисления с фосфорилирова-

нием, вызывают в результате резкий энергодифицит. В результате блокируется также аэробная утилизация глюкозы, и энергообеспечение миокарда приобретает малоэффективный анаэробный характер с активацией гликолиза, накоплением в цитозоле лактата и протонов, развитием ацидоза и дальнейшим угнетением сократительной функции кардиомиоцитов. Эти эффекты значительно возрастают в результате того, что развитие сердечной недостаточности или острых нарушений венозного кровообращения сопровождается активацией симпатoadреналовой системы, возрастанием содержания в крови катехоламинов, являющихся активаторами гормончувствительной липазы адипоцитов – жировых клеток. В результате усиливается гидролиз содержащихся в них триглицеридов (ТГ) и поступление в кровь СЖК, которые легко проникают через клеточную мембрану кардиомиоцитов, усугубляя уже имеющиеся нарушения внутриклеточных метаболических процессов. Поэтому у одним из возможных механизмов поддержания энергетического метаболизма миокарда в условиях недостаточности его кислородного обеспечения может быть блокирование утилизации СЖК, что позволяет осуществлять более полноценную аэробную утилизацию глюкозы, возможную даже при ограниченном поступлении кислорода.

Одним из фармакологических путей решения этой проблемы явилось применение триметазидина – препарата, который блокирует фермент 3-кетотиацил-коэнзим А тиацилазу, предупреждает утилизацию СЖК как энергетического субстрата и накопление активных форм СЖК в цитозоле за счет их использования как субстрата для образования мембранных фосфолипидов [10]. Антиишемическое действие триметазидина как при остром, так и

длительном применении, сопоставимое с эффектом нифедипина и пропранолола, проявилось значительным улучшением клинического течения и возрастанием толерантности к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией [15], с ишемической кардиомиопатией [4], при проведении реваскуляризационных вмешательств [5].

В последние годы появились сообщения о том, что действие триметазидина характеризуется многогранностью и не ограничивается только влиянием на утилизацию СЖК. Так, в экспериментальных условиях установлена способность триметазидина снижать активность воспалительного процесса, уменьшать образование свободных радикалов и интенсивность перекисного окисления, способствуя тем самым ограничению зоны некроза при ишемии и при реперфузии миокарда [12]. Однако остается неясным, являются ли эти эффекты триметазидина самостоятельными или они связаны с основным механизмом его действия. Для решения этого вопроса нами было проведено клинико-экспериментальное исследование, в котором определяли влияние триметазидина на обмен липидов, липопротеинов и углеводов, активность свободно-радикальных и провоспалительных реакций у пациентов с ишемической болезнью сердца с перенесенным инфарктом миокарда, а также в эксперименте на кроликах с моделью системного воспаления.

Материал и методы

Клиническая часть работы выполнена на 15 больных с ИБС через 10–12 сут после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ). Этим больным с первого дня нахождения в отделении дополнительно к стандартной терапии назначали триметазидин (предуктал MR, «Servier», Франция) в дозе 0,035 г 2 раза в день на протяжении 3 мес. Контрольную группу составили 15 больных, сопоставимых с больными группы лечения по полу и возрасту, размеру и локализации ИМ, тяжести клинического течения, состоянию сердечной и системной гемодинамики. Больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, наличием в анамнезе сахарного диабета в исследование не включали. У всех пациентов проводили комплексное обследование с определением важнейших интегральных показателей функции сердечно-сосудистой системы (систолического и диастолического артериального давления, частоты сокращений сердца), состояния внутрисердечной гемодинамики с использованием эхокардиографии, толерантности к фи-

зической нагрузке с помощью велоэргометрического тестирования.

Экспериментальная часть работы выполнена на 30 кроликах с моделью системного воспаления, воспроизведенного внутривенным введением пирогенала по разработанной оригинальной схеме [2]. Контрольную группу составили 15 животных, другим 15 кроликам ежедневно давали триметазидин в дозе 3 мг на 1 кг веса *per os* на протяжении 8 нед. Кровь для исследования брали из краевой вены уха в исходном состоянии через 2, 4, 6 и 8 нед после первого введения пирогенала.

В крови исследованных больных и животных определяли основные показатели обмена липидов и липопротеинов (ЛП): общее содержание холестерина (ХС) и ТГ, содержание ХС ЛП низкой (ХС ЛПНП), очень низкой (ХС ЛПОНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, СЖК, активность постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ), а также показатели обмена углеводов – содержание в крови глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Для оценки чувствительности к инсулину использовали подкожный инсулиновый тест (ПИТ) с определением изменений содержания глюкозы в крови через 30, 60 и 120 мин после подкожного введения инсулина (актрапида НМ, «Ново Нордиск», Дания) в дозе 0,1 МЕ на 1 кг веса – больным и по 0,2 МЕ на 1 кг веса – кроликам. Количественную оценку выраженности реакции осуществляли путем подсчета площади под кривой снижения содержания глюкозы в крови на протяжении 120 мин после введения инсулина [1].

Параллельно определяли активность циркулирующих моноцитов (МЦ) по изменениям внутриклеточного содержания малонового диальдегида (МДА), нейтрофилов (НФ) – по величине хемиллюминесценции (ХЛ), как спонтанной (СХЛ), так и индуцированной зимозаном (ИХЛ).

Выраженность свободнорадикальных процессов в крови определяли по содержанию в ней МДА, показателям СХЛ и светосуммы ИХЛ (Еi) плазмы крови; наличие и активность системного воспаления определяли по уровню С-реактивного протеина (СРП) в плазме крови. Все определения проведены на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Cormay Plus» с использованием стандартных наборов фирмы «Cormay» (Польша).

Наличие и концентрацию в крови модифицированных ЛП определяли с использованием культуры макрофагов мышей (ММ); по изменению содержания ХС и ТГ в ММ после инкубации с исследуемой плазмой крови определяли субстрат модификации – соответственно ЛПНП или ЛПОНП.

Антиоксидантний потенціал плазми крові оцінювали по активності каталази. Детально принцип проведення дослідження і біотестування атерогенних властивостей плазми описан нами раніше [3].

Отримані результати оброблені статистично з використанням критерія Стюдента.

Результати і їх обговорення

Застосування триметазидину у хворих дозволило досягти суттєвої нормалізації обміну ліпідів, ЛП і глюкози, оксидантного статусу, зниження активності системного запалення. Так, в контрольній групі хворих на протязі 3 міс дослідження вміст загального ХС і ТГ в плазмі крові практично не змінився, тоді як у пацієнтів, які приймали триметазидин, спостерігали тенденцію до зменшення – в середньому відповідно на 10 % (с $(5,83 \pm 0,33)$ до $(5,27 \pm 0,38)$ ммоль/л) і на 12 % (с $(1,68 \pm 0,12)$ до $(1,48 \pm 0,11)$ ммоль/л, $P > 0,05$). Відзначено також чітка тенденція до зменшення вмісту в плазмі крові ХС ЛПОНП і ЛПНП в поєднанні з вітальним зростанням вмісту ХС ЛПВП на грани достовірності (в середньому на 10 %, $P > 0,05$). В контрольній групі вміст ХС ЛПНП і ЛПОНП мав тенденцію до зростання, ХС ЛПВП – до зменшення. Хоча середній вміст глюкози в крові практично не змінювався в обох групах на протязі 3 міс спостереження, вміст HbA_{1c} у хворих контрольної групи мав тенденцію до зростання в середньому на 10 % (с $(7,54 \pm 0,68)$ до $(8,30 \pm 0,75)$ ммоль фруктози/1 г Hb), а в групі лікування він достовірно зменшився в середньому на 32 % (с $(6,59 \pm 0,52)$ до $(4,51 \pm 0,50)$ ммоль фруктози/1 г Hb). Цей ефект відображав зростання чутливості до інсуліну, що підтверджувалося результатами проведення ПІТ. Якщо у практично здорових донорів підкожне введення інсуліну супроводжувалося зниженням рівня глюкози в крові через 60 мин на 50 % і відновленням початкового рівня через 120 мин, то в контрольній групі хворих через 3 міс після розвитку гострого ІМ рівень глюкози через 60 мин після введення інсуліну знизився на 8 %, через 120 мин залишався на 15 % нижче початкового. В результаті площа під кривою зміни рівня глюкози вирівнялася на 35 % величини, встановленої у нормальних донорів. У хворих, які приймали триметазидин на протязі 3 міс, введення інсуліну супроводжувалося зниженням рівня глюкози в крові через 60 мин на 12 %, через 120 мин – на 25 %, а площа під кривою зміни концентрації глюкози склала

47 % нормальної і була на 35 % ($P < 0,05$) вище тієї, яку відзначали у пацієнтів контрольної групи.

Застосування триметазидину сприяло суттєвому зниженню активності системного запалення (рис. 1). Так, вміст МДА в циркулюючих МЦ знизився на 45 % (с $(5,60 \pm 0,48)$ до $(3,09 \pm 0,33)$ мкмоль/мг білка, $P < 0,001$), рівень СРП в крові знизився на 56 % (с $(25,48 \pm 3,63)$ до $(11,20 \pm 1,90)$ мг/л, $P < 0,001$) при тому, що у хворих контрольної групи зміни показників активності запалення практично відсутні. В результаті цих змін у хворих, які приймали триметазидин, зменшувалася активність перекисних процесів в крові і рівень МДА в плазмі крові знизився на 23 % (с $(5,78 \pm 0,46)$ до $(4,46 \pm 0,34)$ мкмоль/л, $P < 0,01$) на фоні відсутності нормалізації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) крові у хворих контрольної групи. Інактивація оксидантних процесів під впливом триметазидину призводила до зменшення вираженості атерогенної модифікації переважно ЛПОНП, вміст ТГ в ММ після інкубації з плазмою крові

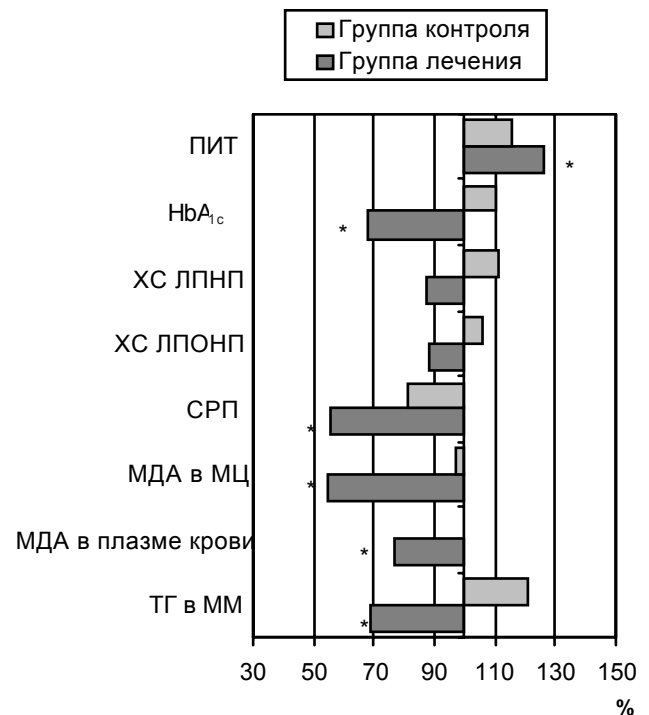


Рис. 1. Вплив триметазидину на зміни досліджуваних показників метаболізму ліпопротеїнів і вуглеводів, активності оксидантного стресу і системного запалення у досліджуваних хворих впродовж 3 міс (в процентах до початкових значень). * – відмінності показників достовірні порівняно з такими в контрольній групі ($P < 0,05-0,01$). Те ж саме на рис. 2–4.

уменьшилось в среднем на 30 % (с $466,2 \pm 34,2$) до $321,6 \pm 27,7$) мкмоль/мг белка, $P < 0,001$), хотя модификация ЛПНП сохранялась примерно на том же уровне, что и у больных группы контроля.

Данные инструментальных исследований свидетельствовали о том, что раннее применение триметазидина у больных с перенесенным инфарктом миокарда способствовало более быстрому и более полному восстановлению функционального состояния сердца и работоспособности. По результатам велоэргометрии через 3 мес применения триметазидина отношение двойного произведения при достижении пороговой мощности к объему выполненной работы, которое свидетельствует о функциональных возможностях миокарда, уменьшилось на 44 % (с $1,81 \pm 0,22$) до $1,01 \pm 0,16$) усл. ед., $P < 0,02$), тогда как у больных группы контроля этот показатель имел тенденцию к увеличению – на 26 % (с $3,52 \pm 0,76$) до $4,43 \pm 0,88$) усл. ед., $P > 0,05$). У больных, которые принимали триметазидин, отмечена также четкая тенденция к улучшению состояния кардиогемодинамики, и через 3 мес конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы уменьшились соответственно на 6 % (с $153,9 \pm 6,7$) до $145,0 \pm 7,2$) мл, $P > 0,05$) и на 8 % (с $66,4 \pm 3,6$) до $61,3 \pm 5,3$) мл, $P > 0,05$). У больных контрольной группы через 3 мес наблюдения отмеча-

ли недостоверное увеличение КДО в среднем на 5 % (с $165,1 \pm 8,6$) до $173,6 \pm 11,3$) мл, $P > 0,05$) и отсутствие изменений КСО.

Однако условия проведения клинического исследования не позволили определить, обладает ли триметазидин прямым провоспалительным и антиатерогенным действием, или же оно связано с его цитопротекторными свойствами и отражает ослабление повреждения миокарда. Для решения этого вопроса было проведено экспериментальное исследование характера действия триметазидина у кроликов с моделью системного воспаления.

Установлено, что в этих условиях применение триметазидина позволило значительно ослабить активность воспаления и предупредить развитие связанных с ним изменений – активацию оксидантного стресса, нарушения обмена липидов, ЛП и глюкозы, проатерогенную модификацию ЛП плазмы крови. Так, в контрольной группе содержание МДА в циркулирующих МЦ, отражающее уровень их активности, увеличилось через 2 нед на 419 % (с $0,89 \pm 0,07$) до $4,62 \pm 0,41$) мкмоль/мг белка, $P < 0,001$), через 4 нед – на 575 % (до $6,01 \pm 0,58$) мкмоль/мг белка, $P < 0,001$), через 6 нед – на 869 % (до $8,62 \pm 0,71$) мкмоль/мг белка, $P < 0,001$), через 8 нед – на 755 % (до $7,61 \pm 0,64$) мкмоль/мг белка, $P < 0,001$) по сравнению с исходным (рис. 2). В груп-

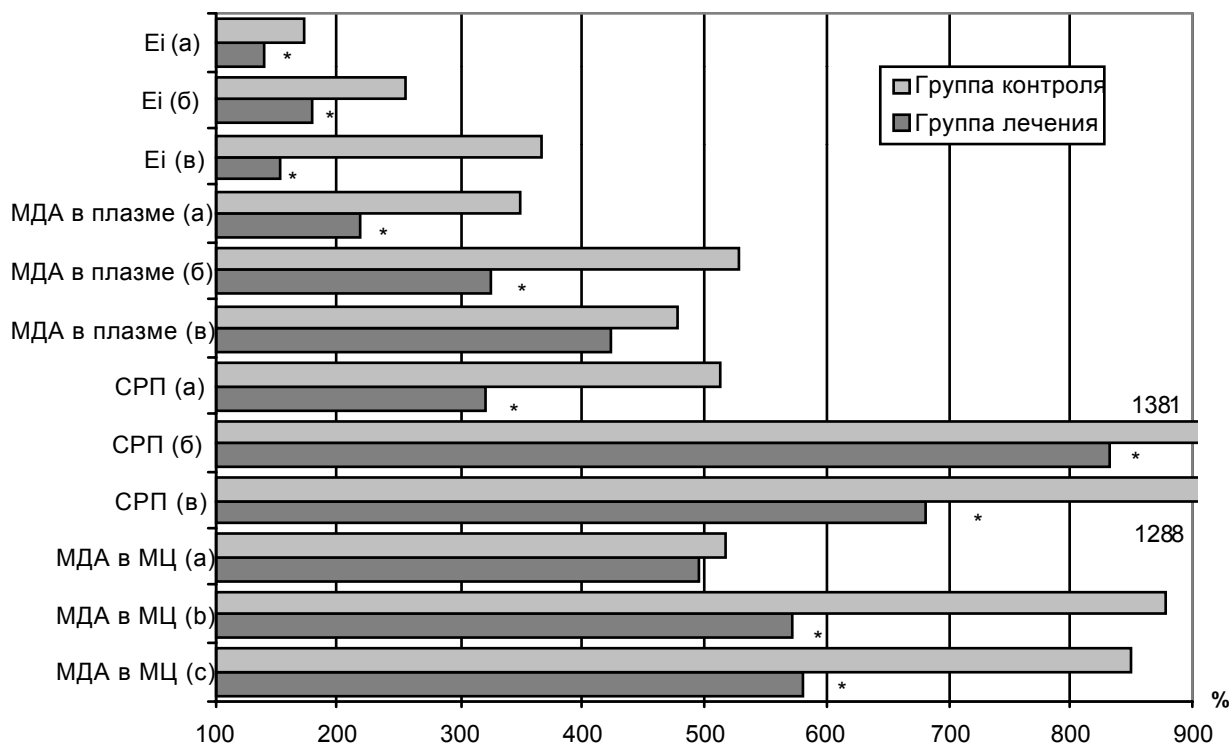


Рис. 2. Влияние триметазидина на изменения показателей активности оксидантного стресса и системного воспаления у кроликов (в процентах по отношению к исходным значениям): а – через 2 нед, б – через 6 нед, в – через 8 нед.

пе животных, у которых применяли триметазидин, прирост этого показателя был меньше через 6 и 8 нед соответственно на 35 и 38 % ($P < 0,01$).

Содержание СРП в плазме крови животных контрольной группы увеличилось через 2 нед на 413 % (с $(2,01 \pm 0,17)$ до $(10,32 \pm 0,89)$ мг/л, $P < 0,001$), через 4 нед – на 1100 % ($P < 0,001$), через 6 нед – на 1280 % (до $(27,74 \pm 2,32)$ мг/л, $P < 0,001$), через 8 нед – на 1190 % ($P < 0,001$) по сравнению с исходным. У животных под влиянием триметазида прирост содержания СРП в плазме крови был меньшим на 66 % ($P < 0,001$) через 2 нед на 42 % ($P < 0,01$) – через 4 нед, на 40 % ($P < 0,01$) – через 6 нед, на 47 % ($P < 0,001$) – через 8 нед. Содержание МДА в плазме крови, которое отражает активность ПОЛ крови, у животных контрольной группы увеличилось через 2 нед на 250 % (с $(0,38 \pm 0,03)$ до $(1,33 \pm 0,07)$ мкмоль/л, $P < 0,001$), через 4 нед – на 358 % (до $(1,74 \pm 0,11)$ мкмоль/л, $P < 0,001$), через 6 нед – на 429 % (до $(2,01 \pm 0,16)$ мкмоль/л, $P < 0,001$), через 8 нед – на 378 % (до $(1,82 \pm 0,16)$ мкмоль/л, $P < 0,001$) по сравнению с исходным. Прирост этого показателя у животных, получавших триметазидин, был меньшим через 2 нед на 37 % ($P < 0,01$), через 4 нед – на 32 % ($P < 0,01$), через 8 нед – на 13 % ($P < 0,05$) по сравнению с контролем.

Интенсивность ИХЛ (Ei) плазмы крови у контрольных животных через 2 нед увеличилась на 74 % (с $(475 \pm 41) \cdot 10^3$ до $(824 \pm 66) \cdot 10^3$ имп./5 мин) и сохранялась стабильно увеличенной на протяжении последующих 6 нед. У животных, которым применяли триметазидин, увеличение ИХЛ через 2 нед было меньшим на 37 % ($P < 0,01$), через 4 нед – на 47 % ($P < 0,001$), через 6 нед – на 30 % ($P < 0,01$), через 8 нед – на 58 % ($P < 0,001$). Отмечена также устойчивая тенденция к сохранению более высокой активности каталазы в плазме – через 4 нед на 49 % ($P < 0,01$), через 6 нед – на 9 % ($P > 0,05$), через 8 нед – на 18 % ($P < 0,05$).

В результате предупреждения активации системного воспаления и оксидантного стресса значительно ослаблялась проатерогенная модификация ЛП крови, как ЛПНП, так и ЛПОНП. У животных контрольной группы через 2 нед содержание ХС в ММ после инкубации с плазмой крови было увеличено на 465 % (с $(40,4 \pm 3,5)$ до $(228,2 \pm 18,4)$ мкг/мг белка, $P < 0,001$), через 4 нед – на 486 % ($P < 0,001$), через 6 нед – на 1140 % (до $(500,5 \pm 43,2)$ мкг/мг белка, $P < 0,001$), через 8 нед – на 838 % (до $(379,3 \pm 28,8)$ мкг/мг белка, $P < 0,001$) (рис. 3). У животных, которым применяли триметазидин, эти изменения были меньше на 77 % ($P < 0,001$), на 30 % ($P < 0,01$), 36 % ($P < 0,01$) и на 65 % ($P < 0,001$) соот-

ветственно через 2, 4, 6 и 8 нед. Отмечено также предупреждение модификации ЛПОНП, хотя и возникающее с некоторым латентным периодом: в обеих группах кроликов содержание ТГ в ММ после инкубации с плазмой крови было увеличено в первые 4 нед в равной степени в среднем на 800 % – с $(18,6 \pm 1,2)$ до $(166,9 \pm 13,8)$ мкг/мг белка ($P < 0,001$). Однако через 6 нед в контрольной группе содержание ТГ в ММ было увеличено на 4269 % (с $(812,7 \pm 77,1)$ мкг/мг белка, $P < 0,001$), через 8 нед – на 2417 % (до $(468,2 \pm 41,2)$ мкг/мг белка, $P < 0,001$), тогда как у животных, получавших триметазидин, через 6 нед содержание ТГ в ММ после инкубации с плазмой крови было меньшим на 37 % ($P < 0,001$), через 8 нед – на 72 % ($P < 0,001$).

Применение триметазида у кроликов с системным воспалением способствовало предупреждению выраженных нарушений обмена углеводов, отмеченных у животных контрольной группы. Если содержание глюкозы в крови у животных контрольной группы через 2 нед увеличилось на 22 % (с $(6,41 \pm 0,51)$ до $(7,78 \pm 0,58)$ ммоль/л, $P < 0,05$), через 4 нед – на 65 % (до $(10,5 \pm 0,88)$ ммоль/л, $P < 0,01$),

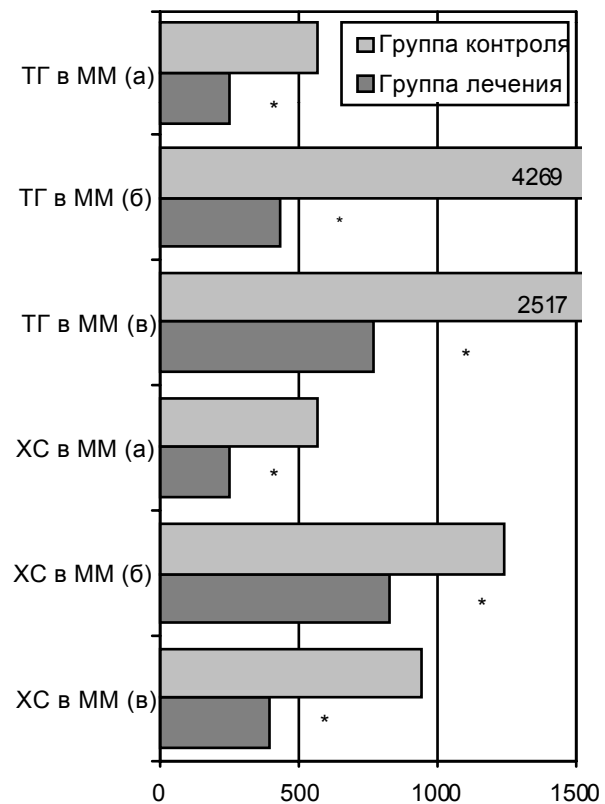


Рис. 3. Влияние триметазида на изменения показателей атерогенности плазмы крови у кроликов с системным воспалением (в процентах по отношению к исходным значениям): а – через 2 нед; б – через 6 нед; в – через 8 нед.

через 6 нед – на 95 % (до $(12,42 \pm 1,03)$ ммоль/л, $P < 0,001$), через 8 нед – на 106 % (до $(13,2 \pm 1,11)$ ммоль/л, $P < 0,001$), то у животных, получавших триметазидин, изменения содержания глюкозы в крови не имели закономерного характера, и только через 8 нед отмечена тенденция к его возрастанию (на 23 %, с $(5,76 \pm 0,43)$ до $(7,11 \pm 0,66)$ ммоль/л, $P > 0,05$) (рис. 4). Уровень HbA_{1c} в крови животных контрольной группы был повышен через 2 нед на 313 % (с $(2,31 \pm 0,17)$ до $(9,5 \pm 0,88)$ мкмоль фруктозы/1 г Hb, $P < 0,001$), через 4 нед – на 278 % (до $8,66 \pm 0,68$ мкмоль фруктозы/1 г Hb, $P < 0,001$), через 6 нед – на 106 % ($P < 0,01$) и через 8 нед – на 155 % (до 5,9 мкмоль фруктозы/1 г Hb, $P < 0,001$). У животных, получавших триметазидин, прирост содержания HbA_{1c} в крови в исследованных точках был значительно меньшим, хотя также имел достоверный характер и равнялся соответственно 40 % ($P < 0,02$), 210 % ($P < 0,01$), 51 % ($P < 0,01$) и 46 % ($P < 0,01$). У животных, получавших триметазидин, сохранялась значительно более вы-

сокая по сравнению с контролем чувствительность к инсулину, о чем свидетельствовало отсутствие выраженных нарушений обмена глюкозы. Если у контрольных животных через 6 нед реакция на подкожное введение инсулина сохранялась на уровне в среднем 37 % по сравнению с нормой и практически отсутствовала через 8 нед, то у кроликов, получавших триметазидин, через 6 нед сохранялось 60 % нормальной реакции, через 8 нед – 65 %.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что как у больных с ИБС, так и в условиях экспериментальной модели воспаления, триметазидин не только способен влиять на тканевой обмен жирных кислот, но и оказывает умеренно выраженное нормализующее действие на содержание в крови ХС и ТГ, на активность системного воспаления и оксидантного стресса, ослабляя атерогенную модификацию ЛП крови и способствуя поддержанию функциональных возможностей миокарда.

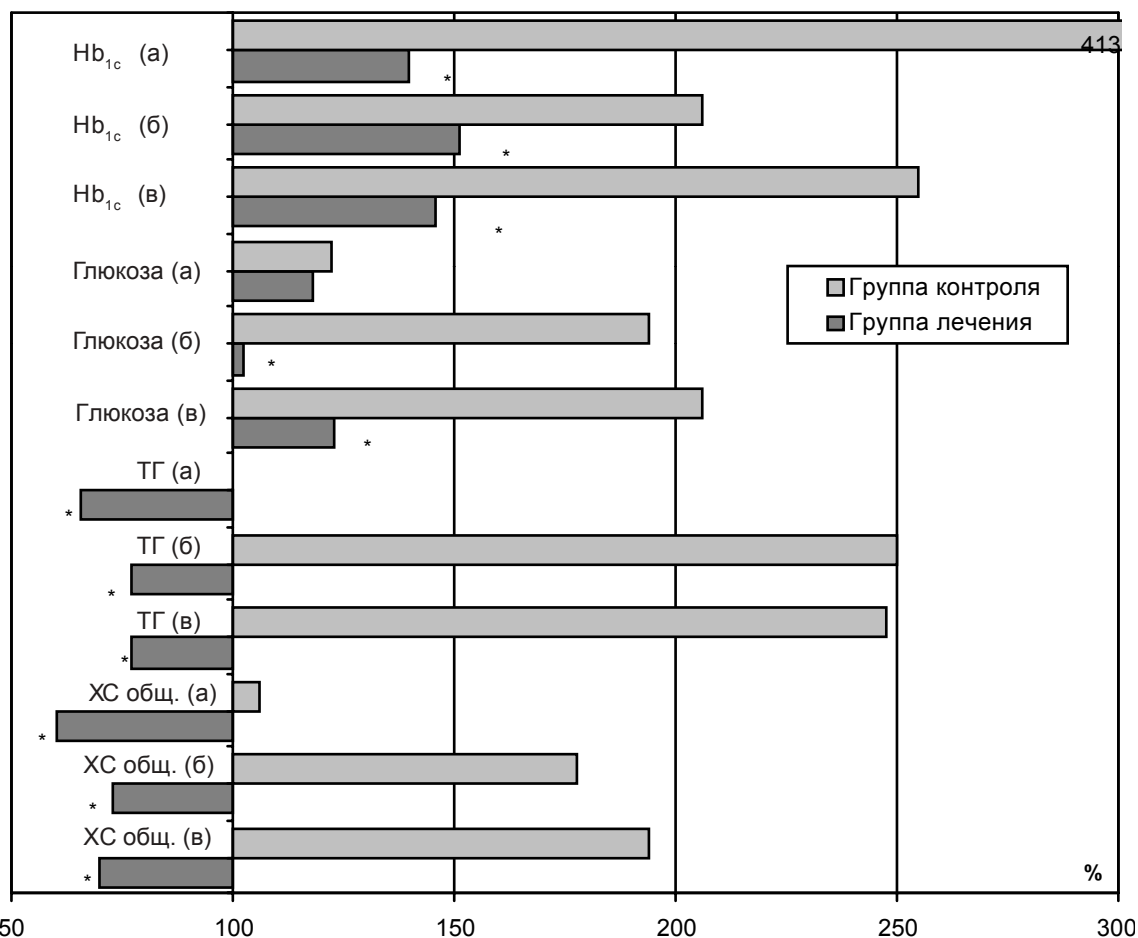


Рис. 4. Влияние триметазида на изменения показателей обмена липидов и углеводов у кроликов с системным воспалением (в процентах по отношению к исходным значениям): а – через 2 нед; б – через 6 нед; в – через 8 нед.

Впервые триметазидин был применен в кардиологических исследованиях в 1979 г. как препарат антиишемической и цитопротекторной направленности действия, определяемой его способностью блокировать утилизацию СЖК в миокарде [19]. Известно, что при использовании СЖК как субстрата энергетического метаболизма количество образовавшегося АТФ на 1 моль выхода CO_2 на 29 % больше, чем при использовании глюкозы, однако количество АТФ на 1 моль поглощенного кислорода при утилизации глюкозы на 12 % больше, чем при утилизации СЖК. Это означает, что в условиях нормального кровоснабжения и высоких резервных возможностей обеспечения кислородом более эффективным путем энергообеспечения миокарда является утилизация СЖК, но при ишемии предпочтительным субстратом является глюкоза [17].

Однако даже в условиях умеренной ишемии при уменьшении коронарного кровотока на 30–60 % СЖК остаются ведущим энергетическим субстратом миокарда, и до 70 % всей потребляемой энергии продолжает образовываться за счет их окисления [14, 18]. Это в значительной степени определяется возрастанием в условиях ишемии содержания в крови СЖК (более 1 ммоль/л) в результате активации симпатической нервной системы и гидролиза ТГ в жировой ткани. Сочетаясь с дефицитом кислорода, это приводит к накоплению в митохондриях промежуточных продуктов утилизации СЖК, прежде всего – ацил-КоА и ацилкарнитина, которые блокируют фермент адениннуклеотидтранслоказу митохондрий, прекращая транспорт из них АТФ. Параллельно в митохондриях накапливаются восстановленный НАДФ и ацетил-КоА, которые угнетают фермент пируватдегидрогеназу и блокируют поступление в митохондрии пирувата, образующегося в цитозоле кардиомиоцитов как из глюкозы, так и из лактата. Поэтому сочетание нарушенного образования АТФ в цикле Кребса сочетается с отсутствием возможности для утилизации пирувата, который превращается в лактат. В связи с этим энергообеспечение миокарда приобретает преимущественно анаэробный характер и осуществляется путем активации гликолиза с образованием большого количества лактата, который вместе с протонами накапливается в цитозоле, приводя к снижению внутриклеточного pH и нарушению функций кардиомиоцитов. В этих условиях угнетение окисления СЖК и усиленная утилизация пирувата в митохондриях являются одним из путей оптимизации миокардиального метаболизма и поддержания его жизнеспособности [18].

Метаболические препараты, которые угнетают окисление СЖК и способствуют переносу в митохондрии пирувата с участием пируватдегидрогеназы, значительно уменьшают выраженность нарушений метаболизма миокарда, вызванных его ишемией. Это достигается в условиях острого ИМ применением поляризующей смеси (глюкоза – инсулин – калий), при стабильной стенокардии – триметазидина [16, 17], что способствует уменьшению продукции лактата, нормализации внутриклеточного pH, в возрастанию образования энергии в митохондриях за счет окисления пирувата [13].

Эффект триметазидина не ограничивается только повышением эффективности энергообеспечения миокарда в условиях его ишемии; нормализуя метаболические процессы в митохондриях, он также подавляет продукцию в них свободных радикалов, предупреждает их цитотоксическое действие [7].

Отмеченные в проведенном нами исследовании существенная коррекция нарушений метаболизма миокарда, вызванных ограничением его кровоснабжения, уменьшение продукции свободных радикалов и противовоспалительный эффект триметазидина в конечном итоге приводят к возрастанию жизнеспособности миокарда и его функциональной активности. Это проявлялось, прежде всего, возрастанием экономичности работы сердца, тенденцией к нормализации кардиогемодинамики. Выраженное антиангинальное действие триметазидина было также установлено в ряде плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований. Показано, что у больных с хронической стенокардией увеличивался объем выполняемой работы и увеличивалось время до появления признаков ишемии и электрокардиографических нарушений при физической нагрузке в условиях как острого, так и хронического применения триметазидина [11]. Особенно значимым для клинического применения является отсутствие у триметазидина влияния на артериальное давление и частоту сокращений сердца. Это, по мнению ряда авторов, делает применение триметазидина предпочтительным по сравнению с β -адреноблокаторами и блокаторами медленных кальциевых каналов и позволяет устранить побочные действия препаратов этих групп при комбинированной терапии [6]. Показано, что комбинация пропранолола с триметазидином более эффективна в лечении больных со стабильной стенокардией, чем с нитратами [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что применение триметазидина у больных с ИБС дополнительно к стандартной антиангинальной терапии позво-

ляет существенно улучшить метаболическое состояние миокарда, уменьшить выраженность свободнорадикальных и воспалительных реакций и, благодаря этому, повысить жизнеспособность и функциональную активность миокарда.

Литература

1. Алишева Е.К., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Методы диагностики инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 43-53.
2. Спосіб експериментального моделювання гіперліпемій / Талаева Т.В., Братусь В.В., Третяк І.В. – Україна № 60860А. – Заявлено 19.03.2003. – Отримано 15.10.2003. – Бюл. № 10, С. 23-24.
3. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь В.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463-471.
4. Chierchia S.L. Trimetazidine and left ventricular ischemic dysfunction: an overview of clinical evidence // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. O). – P. 16-20.
5. Danchin N. Recent advances in cardioprotection during myocardial revascularization procedures: benefit of a metabolic intervention // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. O). – P. 21-25.
6. Detry J.M., Sellier P., Cokkinos D. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina // Brit. J. Clin. Pharmacology. – 1994. – Vol. 37. – P. 279-288.
7. Guarnieri C. et al. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle of monocrotaline-treated rats // Biochem. Pharmacology. – 1988. – Vol. 37, № 24. – P. 4685-4688.
8. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase // Circulat. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 580-588.
9. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? // Coron. Artery Disease. – 2001. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 8-11.
10. Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase // Circulat. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 580-588.
11. Marzilli M. Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. O). – P. 12-15.
12. Maupoil V. Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart, by electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine // Antioxidants in therapy and preventive medicine / Eds. I. Emerit, L. Packer, C. Aicclair. – N.Y.: Plenum Press, 1990. – P. 373-376.
13. McCormack J.G., Stanley W.C., Wolf A.A. Pharmacology of ranolazine: a novel metabolic modulator for the treatment of angina // Gen. Pharmacology. – 1998. – Vol. 30. – P. 639-645.
14. McNulty P.H., Sinusas A.J., Shi C.Q. et al. Glucose metabolism distal to a critical coronary stenosis in a canine model of low-flow myocardial ischemia // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 62-69.
15. Michaelides A.P., Spiropoulos K., Dimopoulos K. et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina // Clin. Drug. Invest. – 1997. – Vol. 13. – P. 8-14.
16. Opie L. The Heart: physiology, from cell to circulation. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. – 368 p.
17. Stanley W.C. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischemic cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. O). – P. 2-7.
18. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L., McCormack J.G. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions: potential for pharmacological interventions // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol. 33. – P. 243-257.
19. Yanagisawa T. Simultaneous assessment of the effect of trimetazidine on the myocardium and cardiac vasculature in the dog // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1979. – Vol. 237. – P. 316-328.

Поступила 28.11.2003 г.

Influence of trimetazidine on insulin resistance syndrome components and cardiac functional abilities in patients with ischemic heart disease

V.V. Bratus, V.A. Shumakov, T.V. Talaeva, I.E. Malinovskaya, O.V. Janus, I.V. Tretjak

The aim of the performed investigation was to determine the rationality for trimetazidine application in patients with ischemic heart disease for the treatment of the disturbances connected with insulin resistance syndrome. We determined the influence of the 3-months trimetazidine application on glucose, lipid and lipoprotein metabolism, as well as on the activity of systemic inflammation, free radical reactions in blood and its atherogenic potential, both in patients with new myocardial infarction and in rabbits with experimental model of systemic inflammation. The state of intracardiac hemodynamics and tolerance to physical loading in patients were determined with the help of the bicycle testing and echocardiography. The trimetazidine application in patients allowed to diminish significantly the insulin resistance syndrome manifestations, first of all – disturbances of glucose metabolism, lowered the blood level of glycosylated hemoglobin and increased the insulin sensitivity. These changes were combined with the decreasing of the systemic inflammation and oxidative stress activity, and, as the consequence, with the lowering of the atherogenic modified lipoproteins level in blood. The data of instrumental investigations revealed faster and more complete restoration of the heart functional state and patients capacity for physical work. In 3 months of trimetazidine application the relation of the double product at the level of threshold power to the performed work volume decreased by 44 %, while in the patients of the control group this index increased by 26 %. In patients treated with trimetazidine we noted the tendency to end-systolic and end-diastolic volumes diminishing, and this tendency was absent in patients of the control group. The results of the experimental part of investigation fully coincided with the clinical data. More than that, under the conditions of the primary inflammation in rabbits we revealed the direct antiinflammatory and antioxidative action of trimetazidine and the secondary nature of blood lipid and lipoprotein spectrum normalization, restoration of insulin sensitivity, diminishing of protein glycoxidation and lipoprotein atherogenic modification. Thus the obtained data testifies the trimetazidine multi-sided action and the expediency of its application in patients with cardiac disturbances and manifestations of the insulin resistance syndrome.