

## Энергетический метаболизм миокарда в условиях коронарной недостаточности; возможности его фармакологической коррекции

В.А. Шумаков, Т.В. Талаева, В.В. Братусь

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболизм миокарда, свободные жирные кислоты, глюкоза, ишемия, ацидоз, воспаление, оксидантный стресс, кардиопротекция

Любой фактор, действие которого сопровождается изменением функции и структуры органов различных систем, опосредует эффект через нарушение метаболизма, прежде всего метаболизма энергетического. Поэтому даже частичная нормализация нарушенного метаболизма может способствовать поддержанию функциональной активности и жизнеспособности тканей даже при сохраняющемся действии патологического фактора. Это объясняет сегодняшний интерес к применению препаратов метаболического действия при различных заболеваниях. В последние годы подобный принцип фармакотерапии находит все большее распространение в лечении больных с коронарной патологией, в частности больных с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Предполагают, что препараты метаболического действия не оказывают прямого влияния на причинные факторы развития ИБС, не изменяют артериальное давление, силу и частоту сокращений сердца, коронарный кровоток. Однако эти препараты способны нормализовать метаболические процессы в миокарде, нарушения которых непосредственно связаны с ограничением его кровоснабжения или перегрузкой. Кроме того, эти нарушения могут быть вызваны сопутствующей компенсаторной гиперактивацией систем нейрогуморальной регуляции, прежде всего симпатoadреналовой системы. Для понимания механизмов действия этих препаратов, целесообразности их применения и возможной эффективности необходимо остановиться на описании характера и особенностей энергетического метаболизма сердечной мышцы в условиях нормального и нарушенного кровоснабжения.

В основе энергообеспечения миокарда, необходимого для поддержания его жизнеспособности и функциональной активности, лежит окислитель-

ное фосфорилирование двух основных субстратов: свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы, и в некоторой степени – лактата. СЖК относительно беспрепятственно проникают через клеточную мембрану, скорость захвата кардиомиоцитами (КМЦ) СЖК определяется, прежде всего, их концентрацией в крови, которая может значительно изменяться в пределах – от 0,1 до 1,5 ммоль/л.

При попадании в цитозоль СЖК частично эстерифицируются с образованием триглицеридов (ТГ) и таким образом депонируются внутриклеточно. Частично СЖК ацетируются и превращаются в активную форму ацил-коэнзим А (ацил-КоА). Последний взаимодействует с белком-переносчиком карнитином с образованием ацилкарнитина, и в этом комплексе СЖК проникают в митохондрии. Здесь ацилкарнитин расщепляется до карнитина, который возвращается в цитозоль, а ацил-КоА подвергается  $\beta$ -окислению, в результате которого образуется ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА), который является субстратом цикла Кребса.

Глюкоза, в отличие от СЖК, проникает через клеточную мембрану только с помощью специального белка-переносчика: GLUT1 – в инсулиннечувствительных тканях и GLUT 4 – в инсулинчувствительных, к которым относится миокард. Выраженность экспрессии GLUT4 на мембране КМЦ определяется содержанием инсулина в крови, и если в состоянии покоя на мембране КМЦ экспрессировано менее 10 % этого переносчика, при действии инсулина в высокой концентрации экспрессия GLUT4 возрастает в 7–10 раз.

В цитозоле КМЦ глюкоза и лактат в процессе анаэробного гликолиза, то есть без участия кислорода, превращаются в пируват. При этом из одной молекулы глюкозы образуются 4 молекулы АТФ, но 2 из них расходуются в процессе реакции. Поэтому анаэробный гликолиз может обеспечить не бо-

лее 2 % общего количества АТФ, нормально потребляемого миокардом. Однако на этом этапе процесс не прекращается, и пируват, образующийся из глюкозы и лактата в цитозоле, поступает в митохондрии. Здесь он при участии фермента пируватдегидрогеназы (ПДГ) превращается в ацетил-КоА, который образует общий пул с ацетил-КоА, образующимся из СЖК. Из этого пула ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где окисляется с участием кислорода до  $\text{CO}_2$  с образованием АТФ. АТФ с помощью фермента-переносчика адениннуклеотидтрансферазы перемещается из митохондрий в цитозоль, где используется в различных метаболических реакциях.

Характерно, что между СЖК и глюкозой как субстратами окисления существуют конкурентные взаимоотношения, и наличие СЖК препятствует утилизации глюкозы. Определяется это тем, что продукты  $\beta$ -окисления СЖК – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАД $\cdot$ H) и ацетил-КоА – являются естественными ингибиторами ПДГ и препятствуют аэробному окислению глюкозы. Поэтому при возрастании содержания СЖК в плазме и их усиленном поступлении в КМЦ утилизация глюкозы и гликогена в мышцах уменьшается параллельно снижению активности ПДГ.

Особенно высокий уровень СЖК в крови, потому усиленное их поступление в КМЦ отмечают у больных с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом в результате либо уменьшенного содержания инсулина в крови, либо сниженной чувствительности к нему адипоцитов – клеток жировой ткани. Поэтому у данной категории больных отмечаются выраженные нарушения энергетического метаболизма миокарда и повышенная чувствительность к нарушениям его кровоснабжения. Возрастание концентрации СЖК в плазме с последующими метаболическими нарушениями – уменьшением захвата и утилизации глюкозы скелетными мышцами и миокардом – происходит также в условиях голодания.

Напротив, снижение концентрации СЖК в плазме или фармакологическое воздействие, угнетающее их окисление в митохондриях, способствуют возрастанию утилизации глюкозы и лактата в результате повышения активности ПДГ и увеличения скорости транспорта пирувата в митохондрии. После применения никотиновой кислоты, как и на высоте интенсивной физической нагрузки, содержание СЖК в крови уменьшается примерно в 4 раза, при этом отмечают возрастание активности ПДГ в сочетании с усилением гликогенолиза и увеличением скорости утилизации глюкозы в скелетных мышцах.

В условиях нормального кровоснабжения миокарда основным источником его энергообеспечения является утилизация СЖК. При этом образуется до 90 % всего АТФ, потребляемого сердечной мышцей. Определяется это тем, что утилизация СЖК дает максимальный выход энергии на единицу субстрата. Так, при полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 молекул АТФ, при окислении одной молекулы глюкозы – 38 молекул АТФ, а при анаэробном гликолизе одной молекулы глюкозы выход составляет только 2 молекулы АТФ. Подсчитано, что при использовании СЖК как субстрата эффективность энергообеспечения миокарда на 30 % больше, чем при использовании глюкозы. Однако утилизация СЖК сопряжена с более высоким потреблением кислорода, и при утилизации глюкозы количество АТФ на 1 моль поглощенного кислорода на 12 % больше, чем при утилизации СЖК. Это означает, что в условиях нормального кровоснабжения миокарда и высоких резервных возможностей обеспечения его кислородом более эффективным путем энергообразования является утилизация СЖК, но при ишемии предпочтительным субстратом становится глюкоза.

Тем не менее, даже при уменьшении коронарного кровотока на 30–60 % СЖК сохраняют свою значимость основного субстрата энергетического метаболизма в КМЦ, и до 70 % всей потребляемой энергии продолжает образовываться за счет их окисления. Однако это сочетается с развитием энергодифицита, активацией анаэробного гликолиза и усилением продукции пирувата. В связи с тем, что в результате дефицита кислорода в КМЦ происходит накопление промежуточных продуктов обмена СЖК – ацил-КоА, ацетил-КоА и НАД $\cdot$ H, угнетается ПДГ, устраняется возможность утилизации пирувата, в результате чего он практически полностью превращается в лактат. Лактат частично выделяется из КМЦ, но в значительной мере накапливается в цитозоле вместе с протонами, что приводит к снижению внутриклеточного pH и нарушению функции КМЦ. Помимо этого, промежуточные продукты обмена СЖК угнетают адениннуклеотидтрансферазу митохондрий и затрудняют перенос макроэргических фосфатов через их мембрану, способствуя усугублению энергодифицита КМЦ, дальнейшей активации гликолиза. Выраженность этих процессов возрастает по мере повышения тяжести ишемии миокарда, что приводит в конечном итоге к развитию тяжелого ацидоза, который сочетается с развитием вначале функциональных нарушений, а затем и с гибелью клеток миокарда.

В условиях сердечной недостаточности или острого нарушения венозного кровообращения эти эффекты значительно возрастают в результате сопутствующей активации симпатoadренальной системы и возрастания содержания в крови катехоламинов, которые являются естественными активаторами гормончувствительной липазы адипоцитов – жировых клеток. В результате усиливаются гидролиз содержащихся в них ТГ и поступление в кровь СЖК, которые легко проникают через мембрану КМЦ и усиливают уже имеющиеся нарушения внутриклеточных метаболических процессов, усугубляя тяжесть энергодефицита, ацидоза и дисфункции миокарда.

Поэтому одним из возможных механизмов поддержания жизнеспособности миокарда в условиях нарушенного кровоснабжения может быть блокирование захвата СЖК, что позволяет осуществлять более полноценную аэробную утилизацию глюкозы, которая возможна даже при ограниченном поступлении кислорода. Показано, что фармакологические препараты, которые уменьшают содержание в крови и поступление в кардиомициты СЖК или угнетают их окисление, способствуют переносу в митохондрии пирувата с участием ПДГ, значительно уменьшают выраженность функциональных нарушений и угрозу гибели миокарда, вызванную его ишемией.

В настоящее время для решения этой проблемы используется ряд фармакологических подходов. Так, в условиях острого инфаркта миокарда применение поляризующей смеси (глюкозы, инсулина и калия) способствует активации окисления глюкозы, уменьшению продукции лактата, нормализации внутриклеточного рН, возрастанию образования энергии в митохондриях за счет окисления пирувата. Близкий к этому эффект возникает при фармакологической блокаде образования карнитина – переносчика ацил-КоА в митохондрии, что приводит к реципрокному повышению активности ПДГ, усилению транспорта в митохондрии пирувата и его утилизации в цикле Кребса. Однако этот принцип пока еще не вышел за пределы экспериментальных исследований, и его эффективность в клинической практике остается неясной. Другой путь – блокада 3-кето-ацил-КоА-тиолазы (3-КАТ), одного из ключевых ферментов в цепи β-окисления жирных кислот. Это устраняет образование ацетил-КоА и НАД·Н, соответственно разблокирует ПДГ и способствует переключению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию глюкозы. Избыток СЖК, поступающий в КМЦ, в этих условиях направляется на синтез

фосфолипидов, что обуславливает мембранопротекторные свойства препаратов этой группы. Основным представителем этого класса препаратов является триметазидин, и опыт его применения свидетельствует о высокой эффективности в оптимизации метаболизма и функциональных возможностей миокарда в клинике хронической и острой коронарной недостаточности.

Впервые триметазидин был применен в кардиологической клинике в 1979 г. как препарат антиишемической и цитопротекторной направленности действия, определяемой его способностью блокировать утилизацию СЖК в миокарде. В последовавших затем клинических исследованиях было подтверждено антиишемическое действие триметазидина, которое проявлялось значительным улучшением клинического течения и возрастанием толерантности к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией, с ишемической кардиомиопатией, после проведения реваскуляризационных вмешательств. По выраженности действия триметазидина было сопоставимо с эффектом нифедипина и пропранолола.

В последние годы разработана новая лекарственная форма препарата медленного высвобождения – триметазидин MR (предуктал MR, «Servier», Франция), что позволило при двукратном его приеме по 35 мг постоянно поддерживать достаточно высокую концентрацию в крови в течение суток с пиками в утренние и дневные часы, когда наиболее высок риск развития приступов стенокардии. В ряде плацебо-контролируемых рандомизированных исследований было установлено, что применение этой формы препарата в клинической практике позволило достоверно увеличить время до появления признаков ишемии миокарда при нагрузочном тестировании, примерно на 50 % уменьшить количество приступов стенокардии в течение недели. Комбинация пропранолола с триметазидином MR оказалась вдвое более эффективной, чем пропранолола с нитратами, а сочетание триметазидина MR с дилтиаземом в 2,5 раза эффективнее предупреждало развитие приступов стенокардии, чем монотерапия дилтиаземом. Особенно значимо то, что эффект применения триметазидина MR не только сохраняется, но даже повышается у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом, так как известно, что частота выявления этой категории больных прогрессивно возрастает в последние годы.

По мнению ряда авторов, особенно важным является отсутствие у триметазидина MR влияния на артериальное давление и частоту сокращений

сердца, что в ряде случаев делает его применение предпочтительным по сравнению с  $\beta$ -адреноблокаторами, нитратами и блокаторами медленных кальциевых каналов. Более того, комбинация  $\beta$ -адреноблокаторов и нитратов с триметазидином MR позволяет уменьшить отрицательные эффекты этих препаратов, повысить эффективность и безопасность лечения больных со стабильной стенокардией.

В последние годы появились сообщения о том, что действие триметазидина MR характеризуется многогранностью и не ограничивается только влиянием на утилизацию СЖК. Уменьшая содержание СЖК в КМЦ, триметазидин может предотвращать развитие инсулинорезистентности, которая неизбежно возникает в условиях ишемии. Это происходит в результате того, что накопление в цитозоле КМЦ активных форм СЖК в виде ацетил-КоА приводит к снижению чувствительности к инсулину, нарушению экспрессии на мембране белка GLUT4 – переносчика глюкозы с уменьшением ее трансмембранного переноса. Поэтому применение триметазидина MR не только нормализует аэробную утилизацию глюкозы, но и усиливает ее поступление в клетку, способствуя, таким образом, восстановлению энергетического баланса миокарда.

Помимо этого, нормализуя процесс субстратного окисления в митохондриях, триметазидин MR также подавляет продукцию свободных радикалов и предупреждает их цитотоксическое действие. В экспериментальных условиях установлена способность триметазидина MR при ишемии и реперфузии миокарда снижать активность воспалительного процесса, уменьшать образование свободных радикалов и интенсивность перекисного окисления, способствуя тем самым ограничению зоны некроза.

Однако в настоящее время эта многогранность фармакологического действия триметазидина MR, его способность влиять на различные патогенетические звенья коронарной недостаточности остается в значительной мере гипотетической. Остается неясным, имеют ли различные эффекты триметазидина MR самостоятельный характер или же весь спектр его действия определяется основным единым механизмом, то есть влиянием на внутриклеточный обмен липидов. Для решения этого вопроса нами было проведено клинико-экспериментальное исследование, в котором определялось влияние триметазидина MR (предуктала MR, «Servier», Франция) на обмен липидов, липопротеинов (ЛП) и углеводов, выраженность свободнорадикальных и провоспалительных реакций как у больных с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда,

так и на экспериментальной модели системного воспаления.

Клинический фрагмент работы выполнен на 15 больных с ИБС, которым через 10–12 сут после перенесенного инфаркта миокарда с первого дня пребывания в отделении восстановительного лечения в дополнение к стандартной терапии назначали триметазидин MR по 35 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 мес. Контрольную группу составили 15 больных, которые были сопоставимы с больными опытной группы по полу и возрасту, размеру и локализации инфаркта, тяжести клинического течения, состоянию внутрисердечной и системной гемодинамики. В исследование не включали больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и наличием в анамнезе сахарного диабета. Всем пациентам проводили комплексное обследование с определением интегральных показателей функции сердечно-сосудистой системы; состояние внутрисердечной гемодинамики определяли с использованием эхокардиографии, толерантность к физической нагрузке исследовали с помощью велоэргометрического тестирования, чувствительность к инсулину – с помощью подкожного инсулинового теста.

В крови больных определяли основные показатели спектра ЛП, обмена липидов и углеводов. Параллельно исследовали активность воспалительного и свободнорадикального процессов, а также проатерогенный потенциал плазмы по содержанию в ней модифицированных ЛП низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности.

Данные инструментальных исследований свидетельствовали о том, что раннее применение триметазидина MR у больных с перенесенным инфарктом миокарда способствовало более быстрому и полному восстановлению функционального состояния сердца и физической работоспособности. По результатам велоэргометрии, через 3 мес отмечали возрастание функциональных возможностей миокарда, о чем свидетельствовало уменьшение на 80 % отношения двойного произведения при достижении пороговой мощности к объему выполненной работы. У больных группы контроля этот показатель имел тенденцию к увеличению в среднем на 26 %. У больных, принимавших триметазидин MR, наблюдали также устойчивую тенденцию к улучшению состояния кардиогемодинамики, и через 3 мес конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы уменьшились соответственно на 5 и 7 %. У больных группы контроля через 3 мес наблюдения отмечали недостоверное увеличение КДО и отсутствие изменений КСО.

По данным биохимических исследований, включение триметазидина MR в схему лечения позволило добиться существенной нормализации обмена липидов, ЛП и глюкозы, оксидантного статуса, снижения активности системного воспаления. Так, в контрольной группе больных на протяжении 3 мес исследования содержание общего холестерина (ХС) и ТГ в плазме практически не изменилось, тогда как у больных, принимавших триметазидин MR, наблюдали тенденцию к уменьшению (в среднем на 12 %) этих показателей. Отмечена также тенденция к уменьшению содержания в плазме ХС ЛПОНП и ЛПНП и увеличения – ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП) (в среднем на 10 %, на грани с достоверностью), тогда как в контрольной группе изменения носили противоположный характер. Хотя среднее содержание глюкозы в крови практически не изменялось в обеих группах на протяжении 3 мес наблюдения, содержание гликозилированного гемоглобина у больных контрольной группы имело тенденцию к возрастанию в среднем на 10 %, а в группе больных, принимавших триметазидин MR, оно достоверно уменьшилось в среднем на 32 %.

Этот эффект отражал возрастание чувствительности к инсулину, что подтверждалось результатами инсулинового теста. У больных контрольной

группы через 3 мес после развития острого инфаркта миокарда чувствительность к инсулину составила 35 % нормального значения, тогда как у больных, принимавших триметазидин MR, – 50 % нормы и была на 35 % больше таковой у пациентов контрольной группы.

Применение триметазидина MR способствовало значительному снижению активности системного воспаления. Активность циркулирующих моноцитов (МЦ) уменьшилась на 45 %, уровень С-реактивного протеина (СРП) в крови снизился на 56 % при том, что у больных контрольной группы изменения показателей активности воспаления практически отсутствовали. У пациентов, получавших триметазидин MR, отмечено также уменьшение активности перекисных процессов с уменьшением на 25 % содержания малонового диальдегида (МДА) в плазме крови при отсутствии их нормализации у больных контрольной группы. Инактивация оксидантного и воспалительного процессов приводила к уменьшению атерогенной модификации ЛПОНП в среднем на 31 % (рис. 1).

Однако условия проведения клинического исследования не позволили определить, в какой степени триметазидин MR обладает прямым противовоспалительным и антиатерогенным действием, так как оно могло быть обусловлено его цитопрото-

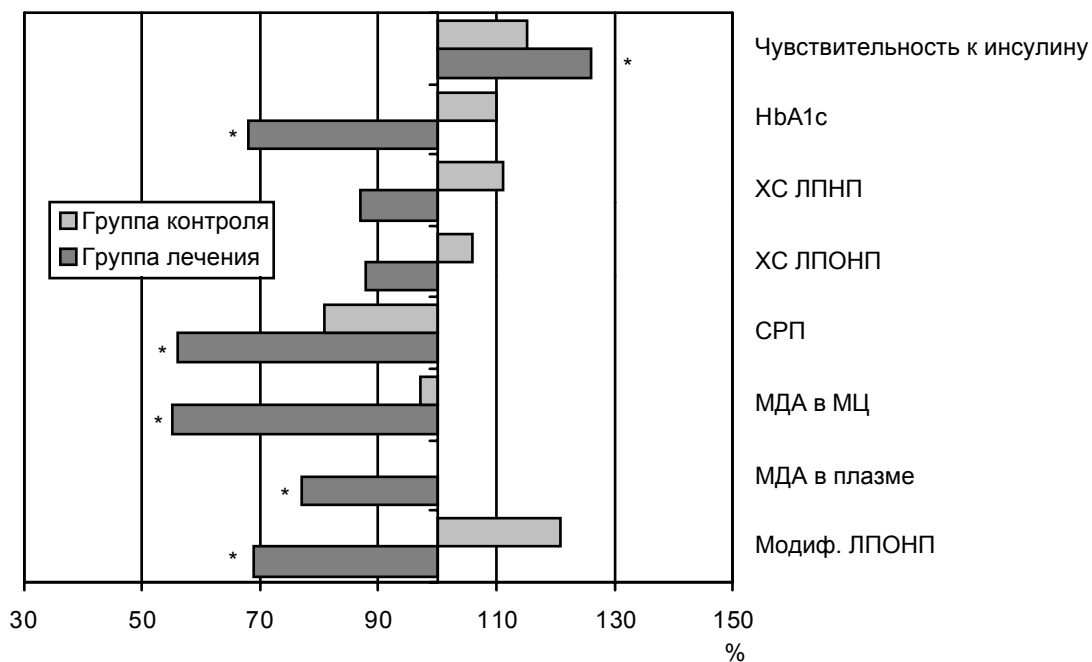


Рис. 1. Влияние триметазидина MR на показатели метаболизма ЛП и углеводов, активности оксидантного стресса, системного воспаления и атерогенности плазмы у обследованных больных в течение 3 мес лечения (в процентах к исходным значениям). \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе ( $P < 0,05-0,01$ ). То же на рис. 2–4.

текторными свойствами и отражать ослабление повреждения миокарда. Для решения этого вопроса нами был изучен характер действия триметазида MR на экспериментальной модели системного воспаления у кроликов, вызванного внутривенным введением пирогенала. Модель системного воспаления использовали в связи с тем, что воспаление является одним из ведущих патогенетических компонентов атеросклероза, ИБС и ее острых клинических проявлений.

Установлено, что в условиях первичного системного воспаления применение триметазида MR позволило значительно ослабить активность воспалительного процесса и предупредить развитие связанных с ним изменений – прежде всего проатерогенную модификацию ЛП плазмы, развитие гипертриглицеридемии (ГТЕ), инсулинорезистентности, нарушений обмена глюкозы. Так, через 4 нед возрастание активности МЦ было уменьшено более чем на 30 %. Содержание в плазме СРП в контроле через 4 нед было увеличено примерно в 10 раз, а применение триметазида MR вдвое уменьшало активность системного воспаления. Активация перекисных процессов, достигавшая в контроле четырехкратного значения, после применения триметазида MR была уменьшена на 40 % (рис. 2). В результате снижения активности системного воспаления и оксидантного стресса значительно ослаблялась проатерогенная модификация ЛП крови, как ЛПНП, так и ЛПОНП. Если в контроле этот

показатель возрастал более чем в 6 раз, то после применения триметазида MR выраженность реакции была уменьшена на 40 % (рис. 3).

Параллельно с этим, применение триметазида MR способствовало предупреждению развития метаболических нарушений. Прежде всего, отмечали резко выраженный липидоснижающий эффект, если в контроле содержание общего ХС и ТГ в плазме через 4 нед было увеличено на 80 %, то после применения триметазида MR оно было снижено на 30–40 % даже по сравнению с исходным. Содержание глюкозы в крови в контрольной группе через 4 нед было увеличено на 70 %, тогда как после применения триметазида MR оно оставалось в норме. Прирост содержания гликозилированного гемоглобина в крови после применения триметазида MR был в 3 раза менее выражен, чем в контроле.

Сохранение гликемического контроля при воспалении после применения триметазида MR определялось поддержанием более высокой по сравнению с контролем чувствительности к инсулину. Если в контроле реакция на подкожное его введение сохранялась на уровне в среднем 37 % по сравнению с нормой, то применение триметазида MR способствовало сохранению 60 % нормальной реакции (рис. 4). Защитное действие триметазида MR в отношении как активности системного воспаления и оксидантного стресса, так и выраженности метаболических нарушений сохра-

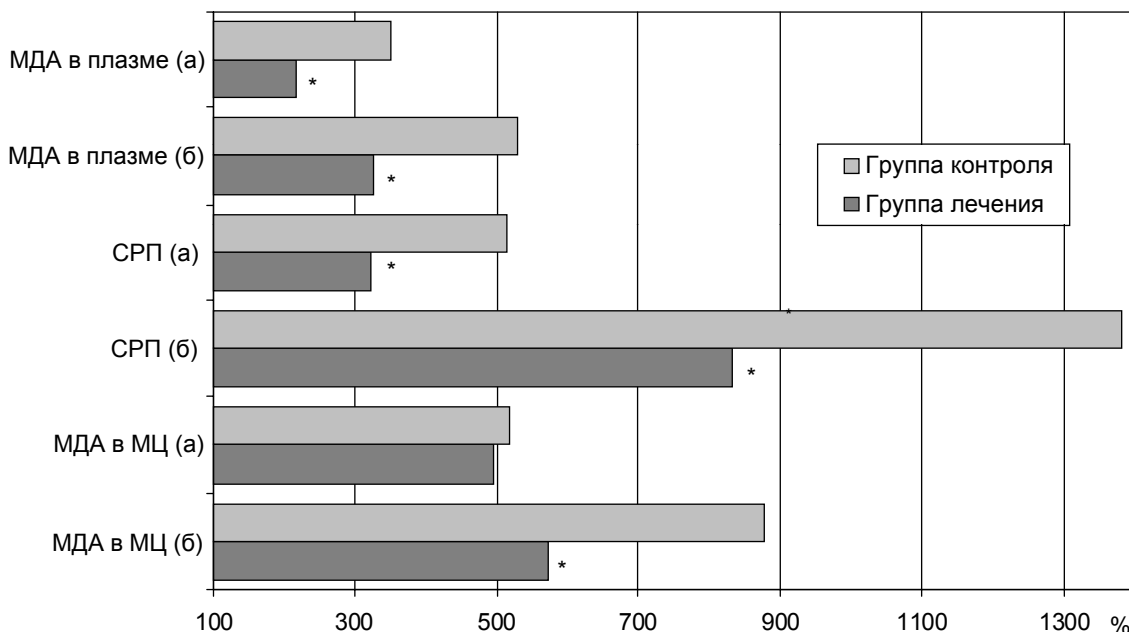


Рис. 2. Влияние триметазида MR на показатели активности оксидантного стресса и системного воспаления у кроликов (в процентах по отношению к исходным значениям): а – через 2 нед, б – через 6 нед.

нялось и даже возрастало после его применения в условиях системного воспаления в течение 6 и 8 нед.

Таким образом, в проведенном нами исследовании было подтверждено, что спектр действия триметазида MR у больных с ИБС не ограничивается нормализующим влиянием на метаболизм СЖК в миокарде и восстановлением его энергетического ресурса. Как у исследованных больных, так

и в экспериментальной модели системного воспаления отмечено закономерное действие триметазида MR практически на все патогенетические механизмы атеросклероза и ИБС. Прежде всего, наблюдали противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, выраженное липидокорректирующее действие, проявляющееся в предупреждении нарушений обмена липидов и спектра ЛП крови, их атерогенной модификации, развития гипер-

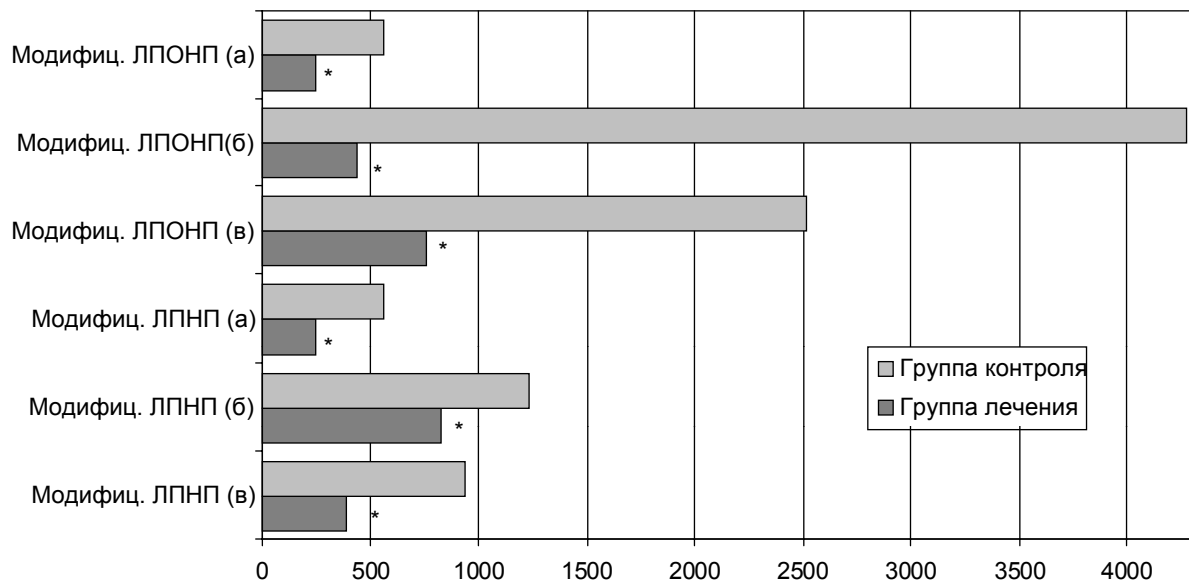


Рис. 3. Влияние триметазида MR на показатели атерогенности плазмы у кроликов с системным воспалением (в процентах по отношению к исходным значениям): а – через 2 нед; б – через 6 нед; в – через 8 нед.

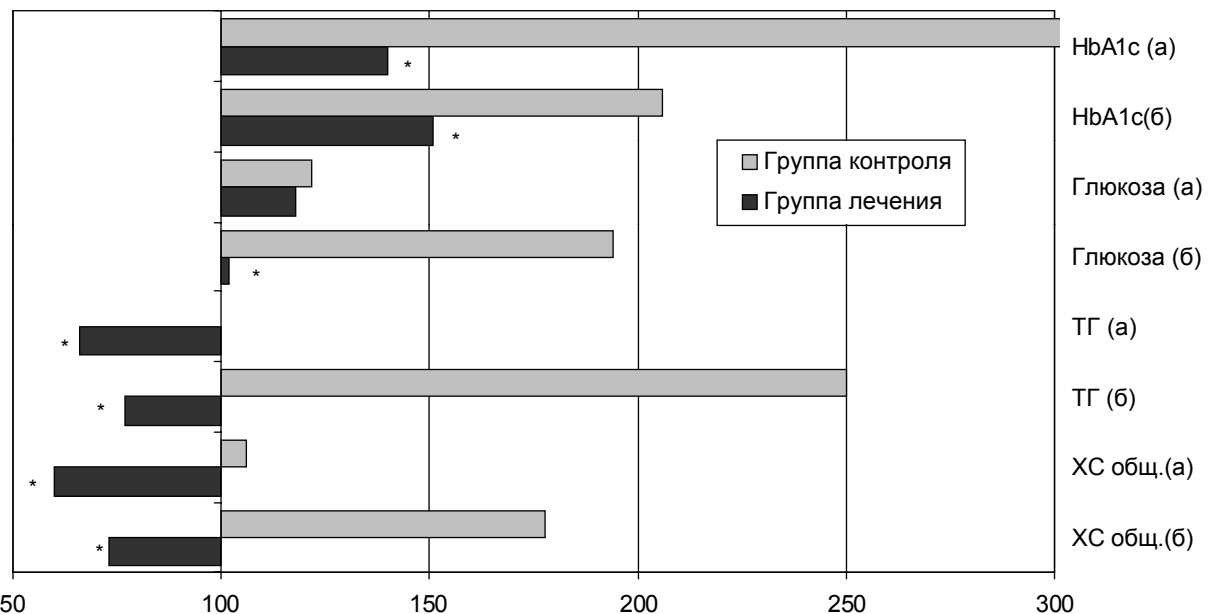


Рис. 4. Влияние триметазида MR на показатели обмена липидов и глюкозы у кроликов с системным воспалением (в процентах по отношению к исходным значениям): а – через 2 нед; б – через 6 нед.

холестеринемии и ГТЕ. Впервые показана способность триметазидина MR повышать чувствительность к инсулину и нормализовать обмен глюкозы. Благодаря этому многогранному действию триметазидина MR отмечали возрастание жизнеспособности миокарда и его функциональной активности, что приводило к повышению экономичности работы сердца, частичной нормализации внутрисердечной гемодинамики.

На первый взгляд, результаты клинического и экспериментального фрагментов работы находятся в некотором противоречии, так как относительно умеренно выраженное клиническое действие триметазидина MR контрастировало с выявленной в экспериментальных условиях его высокой метаболической и противовоспалительной

эффективностью. Однако необходимо учитывать, что триметазидин MR применялся у больных в дополнение к стандартной терапии, и потому возможности для проявления его защитного эффекта были значительно ограничены. В то же время, в условиях эксперимента терапевтический потенциал триметазидина MR проявлялся в полном объеме.

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно отметить, что в настоящее время терапевтические возможности и механизмы действия препаратов метаболического действия определены далеко не полно. Поэтому можно ожидать, что уже в ближайшем будущем они найдут гораздо более широкое применение в клинической практике и не только в кардиологии.

Поступила 08.02.2005 г.

#### **Energetic myocardial metabolism under coronary insufficiency; the possibility of its pharmacological correction**

V.A. Shumakov, T.V. Talayeva, V.V. Bratus

*The article describes myocardial energetic metabolism peculiarities under normal and disturbed blood supply. The role of free fatty acids (FFA) and glucose as the main substrates of cardiomyocyte energetic provision under physiological conditions of adequate coronary blood flow and under ischemia is analyzed. Special attention is devoted to the importance of FFA and intermediate products of their oxidation in glucose utilization disturbances, the development of acidosis cardiomyocyte contractile function and vitality disturbances. Much attention is paid to the analysis of the efficiency of pharmacological interventions, directed to the suppressing of FFA transport and utilization in cardiomyocytes as the main route of cardioprotection. The feasibility of their use under conditions of acute and chronic coronary insufficiency is discussed. The results of original investigations of the use of trimetazidine MR in patients with ischemic heart disease and in rabbit experimental model of systemic inflammation are provided. These results show the high efficiency of trimetazidine MR not only as a cardioprotective agent, but also as an agent with the influence at practically all pathogenetic factors of atherosclerosis, ischemic heart disease and insulin resistance.*