

Механизм действия метаболического цитопротектора триметазида при остром ишемически-реперфузионном повреждении

М.Г.Глезер^{1,2}, Е.И.Асташкин¹, М.В.Новикова²

¹ГБОУ ВПО Первый государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Минздрава России, Москва;

²ГБУ Городская клиническая больница №59, Москва

Резюме. В обзоре представлены как классические данные о механизме действия метаболического цитопротектора триметазида при остром ишемически-реперфузионном повреждении, связанные с частичным ингибированием окисления длинноцепочечных жирных кислот и усилением метаболизма пирувата, так и новые представления о снижении уровня оксидативного стресса, уменьшении апоптоза кардиомиоцитов, выведения участков миокарда из состояния оглушения и гибернации. Описаны цитопротективные эффекты, связанные с ингибированием активации митохондриальной поры с транзиторной (временной) проницаемостью. Приведены клинические исследования, свидетельствующие о выраженном антиангинальном и противоишемическом эффекте препарата у пациентов со стабильной стенокардией, об уменьшении миокардиального повреждения при остром коронарном синдроме, при операциях на коронарных артериях. Особое внимание уделено последним данным о положительном влиянии длительного применения триметазида на течение и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: триметазидин, ишемия, реперфузия, митохондриальная пора с транзиторной проницаемостью, оксидативный стресс, стенокардия, сердечная недостаточность, чрескожные вмешательства, аортокоронарное шунтирование.

The mechanism of action of metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemia-reperfusion injury

M.G.Glezer^{1,2}, E.I.Astashkin¹, M.V.Novikova²

¹First State Medical University named after I.M.Sechenov, Moscow;

²City Clinical Hospital №59, Moscow

Summary. The review presents, as the classical data on the mechanism of action of metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemia/reperfusion injury associated with a partial inhibition of the oxidation of long chain fatty acids and increased metabolism of pyruvate, as well as new concepts of reducing the level of oxidative stress, reduction of cardiomyocyte apoptosis, elimination areas of myocardial stunning and hibernation state. Described cytoprotective effects associated with inhibition of activation of mitochondrial pore with transient (temporary) permeability. Presented clinical studies showing significant anti-anginal and anti-ischemic effect of the trimetazidine in patients with stable angina, to decrease myocardial damage in acute coronary syndrome, during intervention on the coronary arteries. Particular attention is given to the latest data on the positive effects of prolonged use of trimetazidine on the course and prognosis in patients with heart failure.

Key words: trimetazidine ischemia, reperfusion, mitochondrial pore with transient (temporary) permeability, oxidative stress, angina, heart failure, percutaneous intervention, coronary artery bypass grafting.

Сведения об авторах

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; зав. лаб. функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России; ГБУ ГКБ №59 г. Москвы. E-mail: 287ast@mail.ru

Асташкин Евгений Иванович – д-р биол. наук, проф. каф. общей патологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; зав. лаб. экстремальных состояний НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Новикова Марина Вячеславовна – врач функциональной диагностики ГБУ ГКБ №59 г. Москвы

Следствием ишемии являются падение уровня аденозинтрифосфата (АТФ), разобщение гликолиза от окисления метаболита глюкозы – пирувата в митохондриях (МХ). В результате из пирувата образуется молочная кислота и развиваются метаболический ацидоз, нарушение ионного гомеостаза, падение сократительной активности сердца. В этих условиях использование АТФ начинает преобладать над его синтезом. Энергия, выделяемая при гидролизе АТФ, начинает расходоваться не только на сократительную работу сердца, но и на поддержание ионного гомеостаза клеток, мембранного потенциала на сарколемме и внутренней мембране МХ. Такое нецелевое использование АТФ наряду с падением его синтеза усугубляет дефицит

АТФ и усиливает энергетическое голодание кардиомиоцитов [1].

Для оптимизации энергетического обмена в сердце необходимо увеличить окисление глюкозы (пирувата) или частично заингибировать окисление длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК) в МХ. При окислении одной молекулы глюкозы потребляется меньше кислорода по сравнению с окислением ЖК такой же длины, как глюкоза, что позволяет сердцу осуществлять метаболизм глюкозы с меньшим расходом кислорода, т.е. с большей эффективностью.

С этой целью используют метаболический цитопротектор – триметазидин. Особенностью триметазида является то, что он одновременно решает две проблемы: тормозит окисление ДЦ-ЖК в МХ и уси-

ливают метаболизм пирувата в МХ. По этой причине триметазидин оптимизирует использование кислорода для синтеза АТФ в МХ, что имеет особо важное значение в условиях ишемии [1].

Триметазидин – производное пиперазина, хорошо растворим в жирах, что вызывает его накопление в липидном бислое клеточных мембран. При закислении цитоплазмы триметазидин переходит в форму однозарядного катиона, что способствует его транспорту в матрикс МХ за счет энергии разности электрических потенциалов на внутренней мембране МХ. Таким образом, в условиях ишемии и метаболического ацидоза триметазидин подвергается активации, что усиливает его биологические эффекты.

Установлено, что при ишемии триметазидин **тормозит β -окисление ДЦ-ЖК** на уровне четвертого фермента – 3-кетоацил-КоА-тиолазы. В результате снижается образование ацетил-КоА, увеличивается активность пируватдегидрогеназы, восстанавливается нарушенное при ишемии **сопряжение между гликолизом и окислением пирувата** в МХ. Это лежит в основе **нейтрализации триметазидином внутриклеточного ацидоза** [2]. Уменьшение степени внутриклеточного закисления кардиомиоцитов происходит также за счет влияния триметазида на Na^+/H^+ -обменник [3].

Триметазидин приводит к более **быстрому восстановлению высокоемких энергетических фосфатов (АТФ и креатинфосфата)** при реперфузии.

В результате усиления синтеза АТФ в МХ активируются Na^+/K^+ -АТФаза плазматических мембран, а также Ca^{2+} -насосы плазматических мембран и саркоплазматического ретикулума, ответственные за удаление из цитоплазмы избыточных количеств ионов Na^+ и Ca^{2+} . Восстановление градиентов ионов Ca^{2+} и Na^+ через сарколемму, увеличение образования АТФ в МХ, вызываемое триметазидином, препятствуют снижению сократительной активности миокарда.

Цитопротективные эффекты триметазида обусловлены также его способностью **уменьшать в цитоплазме содержание ДЦ-ЖК** вследствие их встраивания в фосфолипиды плазматической мембраны кардиомиоцитов, что приводит к ее стабилизации. Происходит это за счет того, что триметазидин **стимулирует фермент фосфатидилинозитолсинтазу (PI-синтазу) и ускоряет процессы фосфатидилинозитольного – инозитол фосфатного цикла** [5]. Важно, что, увеличивая активность PI-синтазы, триметазидин тем самым ускоряет распад инозитолтрифосфата (IP_3), уменьшая время его жизни. Вследствие этого снижается выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и происходит подавление активации генов, ответственных за образование белков-разобщителей, действующих на МХ; подавляется и гипертрофия миокарда, т.е. делает, по-видимому, невозможным реализацию полного действия катехоламинов на α -адренорецепторы. Есть прямые экспериментальные данные, свидетельствующие о способности триметазида **уменьшать выраженность гипертрофии миокарда, индуцируемой адреналином** [5].

Помимо прямого влияния триметазида на энергетический метаболизм миокарда его положительные эффекты могут быть обусловлены и другими механизмами. В частности, триметазидин может **уменьшать оксидативный стресс**. Это происходит за счет уменьшения образования чрезмерного количества радикалов кислорода, ингибируя движение к очагу воспаления в зоне некроза кардиомиоци-

тов нейтрофилов, которые увеличивают зону поражения, индуцируя апоптоз и/или некроз кардиомиоцитов.

Показано, что триметазидин снижает агрегацию нейтрофилов у пациентов со стабильной стенокардией [6]. По нашим данным, триметазидин по сравнению с плацебо увеличивает скорость и выраженность снижения количества лейкоцитов при остром инфаркте миокарда (ИМ), уменьшает спонтанную и стимулированную продукцию активных форм кислорода (АФК) [7, 8].

Существует несколько объяснений, по каким механизмам происходит уменьшение оксидативного стресса. Показано, что триметазидин способен напрямую ингибировать высвобождение гранулоцитами токсических веществ, в том числе и АФК, регулировать функционирование МХ [9–11], что может быть связано с более быстрым регрессом локальных проявлений воспаления [12].

По нашим данным, добавление триметазида *in vitro* не только блокировало образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с сердечной недостаточностью II и III функционального класса (ФК) по NYHA [13], но и подавляло секрецию фактора некроза опухоли α перевиваемыми макрофагами [14].

Известно, что увеличение уровня ионов Ca^{2+} в цитоплазме провоспалительных клеток приводит к «самосборке» НАДФН-оксидазного ферментативного комплекса, ответственного за генерацию супероксид анионов, а также Ca^{2+} -зависимой секреции различных цитокинов. Ранее было показано, что Предуктал МВ уменьшает активность НАДФН-оксидазы нейтрофилов у пациентов с нестабильной стенокардией [15]. Нами было показано, что триметазидин снижает уровень Ca^{2+} , избирательно подавляя активность кальциевых каналов, регулируемых внутриклеточным кальциевым депо (Store Operated Ca^{2+} -channels – SOC-каналов) в плазматических мембранах HL-60 перевиваемых клеток [16]. Такие каналы экспрессированы в гладкомышечных клетках сосудов, в том числе коронарных.

Некоторые исследователи не исключают и прямого эффекта триметазида как агента, связывающего уже образовавшиеся АФК [17]. Другие полагают, что триметазидин является антиоксидантом непрямого действия [18, 19] и, введенный до начала реперфузии, предотвращает образование свободнорадикальных форм кислорода [20].

Снижение выраженности оксидативного стресса может быть также обусловлено снижением перекисного окисления липидов, что определено по уменьшению уровня малонового диальдегида [21–23]. Снижение перекисного окисления липидов в цитоплазме в присутствии ионов железа и других двухвалентных металлов, возможно, связано с удалением ЖК из цитоплазмы и их встраиванием в плазматическую мембрану под влиянием триметазида [2]. Согласно другому предположению триметазидин является комплексоном, который связывает металлы с переменной валентностью и тем самым подавляет генерацию гидроксил-радикалов из пероксида водорода в реакции Фентона [24].

С другой стороны, триметазидин может повышать активность эндогенных антиоксидантных систем, в частности супероксиддисмутазы [15, 22, 25, 26].

Под влиянием триметазида показано подавление агрегации тромбоцитов и улучшение реологических свойств крови [22, 27, 28].

Показано также, что триметазидин может оказывать защитный эффект на пролиферацию, адгезию, миграцию и апоптоз эндотелиальных прогениторных клеток, вызванные окислительным стрессом перекисью водорода [22]. Эндотелиальные прогениторные клетки обеспечивают пополнение пула зрелых эндотелиальных клеток и тем самым «закрывают» дефекты эндотелиального слоя сосудов.

В настоящее время установлено, что гибель кардиомиоцитов по механизму апоптоза или некроза обусловлена изменением функциональной активности МХ, в которых во время ишемии формируется большой субмолекулярный канал, состоящий из множества компонентов. Такой митохондриальный канал с транзитной (временной) проницаемостью (mPTP) открывается в МХ в самом начале реперфузии. В зависимости от продолжительности нахождения этого канала в открытом состоянии развивается апоптоз кардиомиоцитов (при частичном сохранении синтеза АТФ) или некроз, когда образование АТФ полностью прекращается. Показано, что ишемическое прекондиционирование и посткондиционирование в конечном итоге влияют на активность mPTP и предупреждают открывание такой мегпоры. Блокаду активации mPTP вызывает ряд лекарственных препаратов, оказывающих фармакологическое защитное кондиционирование. В экспериментальных системах триметазидин предупреждал открывание mPTP и защищал кардиомиоциты от повреждения, связанных с ишемией и реперфузией. Для активации mPTP необходимо выполнение трех условий – образование радикалов кислорода непосредственно в МХ; перегрузка МХ ионами Ca^{2+} и нейтральные значения внутриклеточного pH. Триметазидин подавлял активацию mPTP в результате снижения перегрузки матрикса МХ ионами Ca^{2+} и блокады образования радикалов кислорода в МХ. В условиях введения триметазида *in vivo* он оказывал фармакологическое кондиционирование. Помимо этого триметазидин увеличивал активность внутриклеточного защитного ферментативного каскада, препятствующего открыванию mPTP [10, 29–31].

Защитные эффекты, которые оказывает триметазидин на кардиомиоциты при ишемически-реперфузионном повреждении, носят комплексный характер:

1. Триметазидин частично переключает энергетический обмен с окисления ДЦ-ЖК на окисление глюкозы, что оптимизирует использование кислорода и увеличивает синтез АТФ в условиях ишемии, а также способствует более быстрому восстановлению кислотно-щелочного равновесия, запасов АТФ и креатинфосфата в период реперфузии.
2. Триметазидин активирует ферменты, удаляющие из цитоплазмы кардиомиоцитов ДЦ-ЖК, способствует встраиванию ЖК в мембранные фосфолипиды и препятствует их накоплению в цитоплазме, тем самым восстанавливает барьерную функцию плазматической мембраны, формирует большую устойчивость мембран клеток к окислительному повреждению, предупреждает развитие липотоксического эффекта и гибель кардиомиоцитов.
3. Триметазидин уменьшает оксидативный стресс, снижая уровень радикалов кислорода, агрегацию и хемотаксис нейтрофилов, агрегацию тромбоцитов. Подавление образования радикалов кислорода нейтрофилами в очаге ишемии миокарда происходит в результате снижения в цитоплазме концентрации ионов Ca^{2+} и подавления объединения всех

компонентов НАДФН-комплекса на плазматической мембране.

4. Триметазидин предотвращает гибель клеток, обладает способностью закрывать мРТР, формирующуюся в МХ при ишемии/реперфузии [23, 32]:
 - триметазидин снижает уровень ионов Ca^{2+} в цитоплазме гипертрофированных кардиомиоцитов, в связи с чем уменьшается поступление Ca^{2+} в матрикс МХ и это тормозит открывание мРТР;
 - триметазидин снижает генерацию радикалов кислорода непосредственно в МХ, которые наряду с ионами Ca^{2+} активируют мРТР;
 - триметазидин активирует в цитоплазме клеток ферменты, которые входят в состав защитного внутриклеточного сигнального каскада (p38, MAP и Akt), блокирующего активность мРТР [33];
 - триметазидин предупреждает выход проапоптотических белков, в частности цитохрома С из МХ в цитоплазму, тем самым останавливает активацию каскада каспаз, ответственных за разрушение ДНК и запуск апоптоза [25, 34, 35].

В результате многонаправленного действия на процессы, которые происходят при ишемии и реперфузии, триметазидин обладает выраженным положительным клиническим эффектом. Большинство исследований, которые будут приведены ниже, выполнены с препаратом Предуктал МВ, который используют в дозе 35 мг 2 раза в день.

Хорошо известно, что препарат оказывает антиангинальное и противоишемическое действие как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами [36–39]. Проведенные метаанализы и систематические обзоры свидетельствуют о снижении частоты приступов стенокардии, уменьшении потребности в приеме короткодействующих нитратов и увеличении нагрузки до возникновения приступов стенокардии и возникновении депрессий ST [40–42].

При этом важно подчеркнуть, что добавление Предуктала МВ к β -адреноблокаторам дает более выраженный эффект, чем добавление нитратов [36, 38], и, что особенно важно, в 3 раза больше пациентов достигают I ФК стенокардии, что является целью терапии больных со стабильной стенокардией.

Особо отмечают позитивный эффект триметазидина у пациентов с сахарным диабетом (СД). При СД происходит нерационально высокое потребление кислорода, что снижает эффективность работы сердца. Это приобретает особое значение в условиях недостаточного поступления кислорода, как это происходит при ишемии.

Принимая во внимание однонаправленность изменений энергетического обмена, которые наблюдаются как при СД, так и при ишемии миокарда, а также учитывая разные механизмы возникновения наблюдаемых нарушений в метаболизме энергетических субстратов при этих патологиях, можно заключить, что СД потенцирует неблагоприятное воздействие ишемии на сердце. Усиление последствий ишемии при СД имеет принципиальное значение для нарушения энергетики сердца, поскольку в данных условиях ишемия начинает «срабатывать» при значительно меньших уровнях недостатка кислорода, которые в отсутствие СД не оказывают неблагоприятных эффектов на сердце.

В исследовании TRIMPOL 1 [43] (700 пациентов с ишемической болезнью сердца – ИБС и СД) назначение Предуктала приводило к достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии (на 36%) и сни-

жению потребности в нитроглицерине в неделю (на 46%). Объективизация этих данных с помощью велоэргометрических тестов показала, что лечение Предукталом привело к закономерному и достоверному увеличению толерантности к нагрузке с увеличением времени до появления болей (на 68%) и депрессии ST на электрокардиограмме (на 19%) и, соответственно, к улучшению ФК стенокардии. Важно, что интенсивность приступов болей, возникающих при нагрузке, уменьшилась на 30%.

В исследовании, проведенном Ю.А.Федоткиной и соавт. [44], Предуктал снижал как эпизоды болевой, так и безболевой ишемии у пациентов с ИБС и СД. Важно, что при СД типа 2 в достоверно большей степени снижалась потребность в приеме короткодействующих нитратов и увеличивалась толерантность к физической нагрузке, чем у пациентов с ИБС без СД. Достоверно улучшался фактор Виллебранда, свидетельствующий об улучшении эндотелиальной функции, которая значительно нарушена при СД.

В настоящее время накоплено довольно большое количество исследований, демонстрирующих тем или иным способом защитное действие **триметазидина при хирургических вмешательствах на коронарных артериях**. Так, в целом ряде исследований показано, что назначение триметазидина приводит к **уменьшению выхода в кровь маркеров миокардиального повреждения** (тропонина, креатинфосфокиназы – КФК, МВ КФК) [45–51].

Снижение выраженности ишемического повреждения при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКА) продемонстрировано также с помощью **инструментальных методов исследования**, в частности, отмечали уменьшение степени девиации сегмента ST при раздувании баллона или при введении стентов [52–55], меньшее число случаев нарушений ритма и приступов стенокардии, большим было время от раздувания баллона до начала приступа боли, а время до облегчения боли после сдувания баллона – меньшим [55].

Очень важным являются исследования с **длительным приемом Предуктала МВ**, который назначали за месяц до проведения реконструктивных операций на коронарных артериях и длительно после оперативного вмешательства. Показано не только уменьшение выраженности миокардиального повреждения во время процедур чрескожной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования, но и дальнейшее более благоприятное течение восстановительного периода: в группе получавших Предуктал МВ в большей степени увеличивались толерантность к физической нагрузке, фракция выброса и меньше было число неблагоприятных событий [56].

Аналогично и в другом исследовании длительное назначение Предуктала МВ после ЧТКА приводило к более выраженному уменьшению объемов сердца ($p=0,01$) и более высокому индексу производительности миокарда ($p=0,02$) и обеспечивало более низкий уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) по сравнению с группой плацебо [57], достоверно большую величину фракции выброса [47, 56, 57].

В связи с этим интересны данные о возможности **влияния длительного лечения Предукталом МВ на прогноз**.

В соответствии с результатами, представленными в Корейском регистре острого ИМ (Korean Acute Myocardial Infarction Registry; 13 733 пациента в период 2005–2008 гг.), лечение триметазидином, начатое

сразу после ИМ, приводило к более низким значениям одногодичной общей смерти (2,3% vs 6,4%; относительный риск – ОР 0,41; 95% доверительный интервал – ДИ 0,18–0,97; $p=0,042$) и больших кардиальных событий, определенных как смерть + повторный ИМ + повторное вмешательство на коронарных артериях + аортокоронарное шунтирование (2,3% vs 9,5%; ОР 0,24; 95% ДИ 0,10–0,56; $p=0,001$) [58].

Опубликованы также результаты плацебо-контролируемого исследования по длительному (около 2 лет) применению триметазидина у 700 пожилых пациентов со стабильной ИБС и СД с сохраненной фракцией выброса после проведения стентирования. В течение 2-летнего наблюдения у людей, получавших триметазидин, значимо реже были случаи возвратной стенокардии ($p=0,024$) и тяжесть стенокардии, так же как и значимо меньше были случаи безболевого ишемии ($p=0,009$) и выше – выживаемость пациентов без приступов стенокардии ($p=0,011$). Функция левого желудочка (ЛЖ) оставалась стабильной, в то время как в группе получавших плацебо наблюдалось снижение фракции выброса и достоверность различий между группами была статистически значимой ($p<0,01$) [59].

Еще один аспект может привлечь внимание: возможность триметазидина предотвращать рестенозы лекарственно покрытых стентов. Так, у пациентов, получавших триметазидин (635 пациентов), рестенозы составили в среднем 7,7%. При этом в группе триметазидина частота рестенозов составила 4,2% vs 11,1% в группе стандартной терапии ($p=0,001$), фракция выброса была выше ($65,4\pm 10,7$ vs $63,1\pm 10,4$; $p=0,006$), а число неблагоприятных кардиоваскулярных событий меньше в течение 1 года наблюдения (6,1% vs 10,8%; $p=0,032$) [60].

Достаточно большое количество исследований свидетельствует о том, что при длительном приеме этого препарата **улучшается течение сердечной недостаточности**.

Дело в том, что триметазидин может положительно влиять на еще два ишемических состояния, играющих важную роль в сократимости миокарда, – оглушение и гибернацию. Нами при проведении острого лекарственного теста (Предуктал 60 мг внутрь однократно) было показано, что триметазидин предупреждает или уменьшает степень оглушения миокарда, оцененного при ультразвуковом исследовании, вызванного динамической нагрузкой у больных со стабильной стенокардией. При проведении повторного нагрузочного теста через 2 ч после однократного приема Предуктала в дозе 60 мг на фоне увеличения толерантности к физической нагрузке значительно увеличивалось число сегментов, сохранявших нормальную сократимость при нагрузке, уменьшалось число гипокинетических и дискинетических сегментов. При расчете индекса сократимости степень выраженности нарушений сократимости уменьшалась достоверно и в среднем по группе составила 15% [61].

По данным Ю.И.Бузиашвили и соавт. [62], лечение триметазидином приводило к повышению фракции выброса, практически идентичному тому, которое было получено при хирургическом восстановлении кровотока у пациентов с ишемической кардиопатией и сердечной недостаточностью за счет уменьшения выраженности гибернации. Подтверждением этим данным могут служить исследования R.Belardinelli и соавт. [63]. Было показано, что назначение триметазидина в дозе 60 мг в течение 3 мес приводит

к увеличению толерантности к физической нагрузке и это сочетается с уменьшением степени нарушения сократимости при проведении стресс-теста с добутамином – уменьшался индекс нарушения локальной сократимости как в покое, так и на высоте стресс-теста, увеличивалось время до наступления нарушений сократимости.

Важно, что при этом происходило достоверное уменьшение конечно-систолического объема и увеличение фракции выброса. При лечении триметазидином наблюдалось достоверное уменьшение числа гипокинетических сегментов как в состоянии покоя, так и при нагрузочной пробе. Важно, что у пациентов, получавших триметазидин, не просто уменьшалось число гибернированных сегментов среди сегментов с гипокинезом, но и достоверно увеличивалось число сегментов без признаков гибернации при добутаминовом тесте.

Аналогичной направленности изменения, хотя и менее выраженные, отмечены среди сегментов, квалифицированных как акинетические. Следовательно, можно полагать, что положительные сдвиги в увеличении сократимости фракции выброса и конечно-систолического объема ЛЖ обусловлены выведением части сегментов из «спящего» состояния. Именно это увеличение сократимости и является основанием для увеличения толерантности к нагрузке у этих больных: у 2/3 (11 из 19) пациентов увеличение систолического утолщения сегментов четко коррелировало с максимальным потреблением кислорода, характеризующего толерантность к нагрузке. В группе получавших плацебо ни в одном случае не наблюдалось увеличения индекса систолического утолщения миокарда, сопровождавшегося увеличением максимального потребления кислорода.

Таким образом, на сегодняшний день имеются данные о том, что применение триметазидина в комплексной терапии сердечной недостаточности ишемического генеза может иметь благоприятное влияние на клиническую картину заболевания и увеличивать толерантность к физической нагрузке пациентов за счет изменения сократительной способности миокарда.

Это может служить объяснением результатов, полученных в исследовании ПРИМА [64]. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом лечение Предукталом МВ уменьшает число пациентов, имеющих симптомы сердечной недостаточности, а также выраженность этих симптомов, таких как одышка, отеки. Аналогично и в исследовании ПРЕАМБУЛА [66] лечение Предукталом МВ у пациентов с явной клинической симптоматикой сердечной недостаточности увеличивало переносимость физических нагрузок, улучшало ФК сердечной недостаточности, оцененной по классификации NYHA, и качество жизни. Следует отметить, что, хотя триметазидин оказывает антиангинальный эффект, не влияя на параметры центральной гемодинамики, его прием сопровождается улучшением показателей сократимости миокарда и, в частности, увеличением фракции выброса у различных категорий пациентов с хронической ИБС. В российских исследованиях это демонстрировали неоднократно и, например, в исследовании ПЕРСПЕКТИВА [65], так же как у пациентов, получавших длительно Предуктал МВ после реконструктивных операций на коронарных артериях [51, 55], отмечено повышение фракции выброса.

В опубликованном в 2011 г. [67] метаанализе 11 исследований у пациентов со стабильной стенокардией

ей показаны достоверное улучшение фракции выброса, снижение конечно-систолического объема сердца и улучшение сокращения стенок ЛЖ.

Известно, что и величина фракции выброса, и функциональное состояние пациентов довольно четко связаны с прогнозом при сердечной недостаточности. Важно, что в метаанализе 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включившем данные 955 пациентов с хронической сердечной недостаточностью [68], показаны не только уменьшение конечно-систолического объема сердца, увеличение фракции выброса ЛЖ, отчетливое улучшение толерантности к физической нагрузке и ФК сердечной недостаточности, но и значимое снижение риска смерти по всем причинам (на 71%), а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций (на 58%) у пациентов, комплексная терапия которых включает триметазидин. Позднее эти данные были подтверждены еще в одном метаанализе исследований по сердечной недостаточности [69].

В ретроспективном анализе результатов нескольких многоцентровых исследований у пациентов с сердечной недостаточностью [70] было подтверждено снижение при лечении триметазидином общей смертности на 11,3% ($p=0,015$) и смертности в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями – на 8,5%, частоты госпитализаций – на 10,4%. Увеличивалась выживаемость пациентов без госпитализаций на 7,8 мес ($p<0,0005$).

Таким образом, эффект Предуктала МВ комплексный и может сохранять, защищать сердце от развития различных ишемических синдромов (оглушение и гибернация, некроз и апоптоз) и ишемически-реперфузионного повреждения путем фармакологического пре- и посткондиционирования. Его включение в комплексную терапию ИБС обосновано и целесообразно.

Литература

- Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Механизм действия миокардиальных цитопротекторов. Новый взгляд. Энергетический обмен сердца. Вып. 3. М: Медком, 2010.
- Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: ^31P -NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286 (1): 97–110.
- Lagadic-Gossman D, Le Prigent K, Feuwy D. Effects of trimetazidine on pH regulation in the rat isolated ventricular myocyte. *Br J Pharmacol* 1996; 117 (5): 831–8.
- Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Trimetazidine preservation of the energy potential of the myocardium during ischemia and reperfusion. Phosphorus NMR spectroscopy study of the isolated heart. *Presse Med* 1986; 15 (35): 1758–61.
- Tabbi-Armeni I, Lucien A, Grynberg A. Trimetazidine effect on phospholipid synthesis in ventricular myocytes: consequences in alpha-adrenergic signaling. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17 (1): 51–9.
- Kowalski J, Paulicki L, Baj Z et al. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing. *Pol Merkur Lekarski* 2000; 9 (50): 548–51.
- Куликов С.В., Сайгилов Р.Т., Васильев С.В. и др. Влияние триметазидина на продукцию активных форм кислорода у больных с острым коронарным синдромом. Тезис 1.-5-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2008.
- Куликов С.В., Сайгилов Р.Т., Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Изменение уровня лейкоцитов периферической крови при добавлении триметазидина к терапии больных с острым коронарным синдромом. Тезисы Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии». М., 2008; с. 40–1.
- Fabiani JN, Farah B, Vuilleminot A et al. Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischemic human heart. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl. G): 12–7.
- Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39 (6): 893–9.
- Романов ВА, Кратнов АЕ, Романова НВ, Хрусталева ОА. Особенности кислородозависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов у больных нестабильной стенокардией и его коррекция Предукталом. Патологическая физиология и эксперим. терапия. 2003; 3: 14–7.
- Tetik C, Ozden A, Calli N et al. Cytoprotective effect of trimetazidine on 60 minutes of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transpl Int* 1999; 12 (2): 108–12.
- Асташкин ЕИ, Глезер МГ, Орехова Н.С. и др. Триметазидин снижает спонтанный индуцированный уровень радикалов кислорода в образцах крови пожилых женщин с СН in vitro. Материалы 5-й Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья». 2011; М: Медком, с. 3–4.
- Винокуров МГ, Асташкин ЕИ, Юринская М.М. и др. Триметазидин блокирует депо-регулируемые Ca^{2+} -каналы в перевиваемых фагоцитах человека и снижает секрецию фактора некроза опухоли. ДАН, 2011; 441 (3): 301–4.
- Романов ВА, Кратнов АЕ, Романова НВ, Хрусталева ОА. Особенности кислородозависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов у больных нестабильной стенокардией и его коррекция Предукталом. Патологическая физиология и эксперим. терапия. 2002; 2: 15–7.
- Асташкин ЕИ, Глезер МГ, Грачев С.В. Влияние триметазидина на внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} в промиелоцитах линии HL-60 человека. Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2008; 7 (5): 62–7.
- Marton Z, Halmosi R, Horvath B et al. Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38 (5): 745–53.
- Тихазе А.К., Ланкин В.З., Жарова Е.А., Кольчева С.В. Триметазидин как антиоксидант непрямого действия. Биол. эксперим. биологии и медицины. 2000; 130 (10): 951–3.
- Tritto I, Wang P, Kuppusamy P et al. The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46 (1): 89–8.
- Mauviel V, Rochette L, Tabard A et al. Evolution of free radical formation during low-flow ischemia and reperfusion in isolated rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 (Suppl. 4): 791–5.
- Sbirabasa H, Suzuki Y, Osumi S et al. Inhibitory effects of trimetazidine dihydrochloride on aggregation, serotonin release and malondialdehyde production in rabbit platelets. *Jpn J Pharmacol* 1988; 47 (1): 29–34.
- Wu Q, Qi B, Liu Y et al. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H_2O_2 -induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways. *Eur J Pharmacol* 2013; 707 (1–3): 87–94.
- Guarnieri C, Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. *Pharmacology* 1993; 46 (6): 324–31.
- Tselepis A, Doulikas P, Lourida E et al. Trimetazidine protects low-density lipoproteins from oxidation and cultured cells exposed to H_2O_2 from DNA damage. *Free Radic Biol Med* 2001; 30 (12): 1357–64.
- Ruixing Y, Wenuu L, Al Gbazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Transl Res* 2007; 149 (3): 152–60.
- Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М. и др. Влияние метаболической терапии на уровень внутриклеточных антиоксидантных систем у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. Клин. мед. 2000; 78 (1): 40–3.
- Astarie-Dequeker C, Joulin Y, Devynck MA. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (3): 401–7.
- Devynck MA, Le Quan Sang KH, Joulin Y, Mazeaud M. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets. *Eur J Pharmacol* 1993; 245 (2): 105–10.
- Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Пибель клеток при ишемии/реперфузии сердца. Современные подходы к профилактике и лечению. Энергетический обмен сердца. Вып. 4. М: Медком, 2012.
- Javadov S, Karmazyn M, Escobales N. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330 (3): 670–8.

31. Argaud L, Gateau-Roesch O, Chalabreysse L et al. Preconditioning delays Ca^{2+} -induced mitochondrial permeability transition. *Cardiovasc Res* 2004; 61 (1): 115–22.
32. Debina L, Vaillant F, Tabib A et al. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischemia. *Nauynyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2013; 386 (3): 205–15.
33. Khan M, Meduru S, Mostafa M et al. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and Akt signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333 (2): 421–9.
34. Yin RX, Liang WW, Liu TW et al. Inhibitory effect of trimetazidine on cardiac myocyte apoptosis in rabbit model of ischemia-reperfusion. *Chin Med Sci J* 2004; 19 (4): 242.
35. Глезер МГ, Новикова МВ, Киселева ИВ, Сайгилов РТ. Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β-адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиоваскулярная тер. и профилактика*. 2006; 6 (4): 57–64.
36. Глезер МГ, Сайгилов РТ. Приверженность больных со стабильной стенокардией терапии Предуктала МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ. *Кардиология*. 2012; 11: 4–11.
37. Оганов РГ, Глезер МГ. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией β-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*. 2007; 3: 4–13.
38. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. *WCC-12-ABS-1257*.
39. Vitale C, Spoletini I, Malorni W et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (2): 1078–81.
40. Marzilli M, Klein W. Efficacy of tolerability of trimetazidine in stable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind controlled trial. *Coron Artery Dis* 2003; 14 (2): 171–9.
41. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003614.
42. Danchin N, Marzilli M, Parkbomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120 (2): 59–72.
43. Szwed H, Sadowski Z, Pacbocki R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13 (3): 217–22.
44. Федоткина ЮА, Добровольский АБ, Титаева ЕВ и др. Применение триметазидина при ишемической болезни сердца в сочетании с СД. *Сахарный диабет*. 2002; 2: 1–8.
45. Bonello L, Sbragia P, Amabile N et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93 (6): 703–7.
46. Xu XH, Zhang WJ, Zhou YJ et al. Effects of trimetazidine therapy on left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2013; 41 (3): 205–9.
47. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci* 2013; 29 (2): 545–8.
48. Tamerir B, Colak O, Alata O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (6): 2173–6.
49. Martins GF, Siqueira Filho AG, Santos JB et al. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97 (3): 209–16.
50. Iskesen I, Kurdal AT, Eserdag M et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2009; 12 (3): E175–9. doi:10.1532/HSF98.2008113
51. Лопатин ЮИ, Дронова ЕП. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергнутых аортокоронарному шунтированию. *Кардиология*. 2009; 49 (2): 15–21.
52. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. *Eur Heart J* 1992; 13 (8): 1109–15.
53. Steg PG, Grollier G, Gallay P et al. LISA Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77 (2–3): 263–73.
54. Polo ski L, Dec I, Wojnar R, Wilczek K. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischaemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (7): 389–96.
55. Лопатин ЮИ, Дронова ЕН. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце: журн. для практикующих врачей*. 2011; 10 (1): 67–72.
56. Demirelli S, Karakelleo lu S, GYndo du F et al. The impact of trimetazidine treatment on left ventricular functions and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with non-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J* 2013; 43 (7): 462–7.
57. Peng JJ, Ma ZM, Ren WL et al. Clinical outcomes of trimetazidine in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction without ST segment resolution after primary percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89 (20): 1399–401.
58. Kim JS, Kim CH, Chun KJ et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (12): 915–22.
59. Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Invest* 2014; 34 (4): 251–8.
60. Chen J, Zhou S, Jin J et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 634–9.
61. Персиянов-Дубров ИВ, Глезер МГ, Соболев КЭ. Влияние триметазидина на предотвращение «оглушения» миокарда, вызванного физической нагрузкой. VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы доклада. М., 1999; с. 214.
62. Бузиашвили ЮИ, Маколкин ВИ, Осадчий КК и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1999; 6: 33–8.
63. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22 (23): 2164–70.
64. Васюк ЮА, Шальнова СА, Школьник ЕЛ, Куликов КГ. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. *Кардиология*. 2008; 12: 1–4.
65. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ и др. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА. Часть II. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6): 70–80.
66. Мареев ВЮ. Исследование ПРЕАМУЛА (ПРЕДУКТАЛ МВ в АМБУЛАТОРНОМ лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях реальной амбулаторной практики). Реестр клинических исследований. 2009; 3.
67. Hu B, Li W, Xu T et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Cardiol* 2011; 34 (6): 395–400.
68. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97 (4): 278–86.
69. Zhang L, Lu Y, Jiang H et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (10): 913–22.
70. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320–5.