

ВТОРИЧНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Ю.А. Васюк, К.Г. Куликов, О.Н. Кудряков, О.В. Крикунова, И.А. Садулаева

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский Государственный медико-стоматологический университет

Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме

Ю.А. Васюк, К.Г. Куликов, О.Н. Кудряков, О.В. Крикунова, И.А. Садулаева

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский Государственный медико-стоматологический университет

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ роли обменных процессов различных уровней в развитии и поддержании многих болезней. В обзоре обсуждаются особенности патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС), приводящие к развитию вторичной митохондриальной дисфункции. Подробно рассматриваются методы лабораторной диагностики митохондриальной дисфункции, а также возможности медикаментозного воздействия с целью её коррекции у больных, перенесших ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, митохондриальная дисфункция

РФК 2007; 1: 41–47

Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome

Y.A. Vasyuk, K.G. Kulikov, O.N. Kudryakov

Chair of clinical functional diagnostics, Moscow State medico-stomatological University of Roszdrav

So-called “metabolic” direction has been developing intensively during last decades. Its aim is the theoretical and practical analysis of the role of metabolic disorders in initiation and progression of many diseases. The pathogenic peculiarities of acute coronary syndrome (ACS) which result in developing of secondary mitochondrial dysfunction are considered as a subject of this review. The methods of laboratory diagnosis of mitochondrial dysfunction and possibilities of its pharmaceutical correction in patients with ACS are reviewed.

Key words: acute coronary syndrome, mitochondrial dysfunction, metabolic disorders.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 41–47

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов различных уровней как основу или фон для многих болезней. Особенно активно формируются представления о роли нарушений клеточного метаболизма при сердечно-сосудистой патологии.

Метаболизм, как на уровне целостного организма, так и на уровне органов и тканей, представляет собой многообразный комплекс процессов, сложнейшим образом организованных и обеспечивающих жизнедеятельность живой материи. Ключевым звеном этого комплекса является митохондрия – органелла общего назначения, выполняющая жизненно важные для каждой клетки функции. С учетом этого становится ясно, что нарушения клеточного метаболизма, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Эти проявления зависят от степени вовлеченности в патологический процесс различных органов и тканей, в том числе сердечно-сосудистой системы – от умеренной (функциональные заболевания) до выраженных органических поражений коронарного русла и миокарда (ишемическая кардиопатия) [1,2].

Основная роль митохондрий – обеспечение клеток энергией. Образование энергии происходит за счет мо-

лекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания. Степень выраженности патологического процесса в том или ином органе связана со степенью зависимости его тканевых элементов от аэробного дыхания. Основными биохимическими процессами, происходящими в митохондриях, являются: цикл трикарбоновых кислот, окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование [3].

Митохондриальная дисфункция – это типовой патологический процесс, который возникает при различной патологии, вызванной различными патогенными факторами. Она не имеет этиологической и нозологической специфики и является частным понятием по отношению к какой-либо конкретной болезни, включаясь в нее в качестве одного из ее элементов и механизмов [1,2].

В настоящий момент принято выделять два вида митохондриальной дисфункции: первичную, как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную, возникающую при различных приобретенных заболеваниях [1,2].

В последние годы во всем мире большое внимание уделяется механизмам развития и принципам лечения острого коронарного синдрома (ОКС). Нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда в настоящее время объединяют в понятие “острый коронарный синдром”

– остро развивающееся состояние у больных коронарной болезнью сердца, имеющее общую морфологическую основу в виде разрыва атеросклеротической бляшки с последующим кровоизлиянием в нее или, реже, в виде нарушения целостности покрывающего бляшку эндотелия в сочетании с гиперкоагуляцией и агрегацией тромбоцитов, что приводит к тромбообразованию в зоне разрыва или дефекта эндотелия коронарной артерии. Помимо рыхлого тромбообразования в генезе острого коронарного синдрома определенную роль отводят развитию иммунного воспаления в сосудистой стенке у основания бляшки. Различные внутрисосудистые феномены, наблюдаемые при остром коронарном синдроме, различаются только степенью стеноза и длительностью нарушения коронарного кровотока [4].

Исходя из изложенного, сложный механизм развития ОКС необходимо рассматривать с учетом развития гипоксии миокарда и, как следствие, митохондриальной дисфункции.

По своей сущности все проявления ОКС обусловлены нарушением баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [5]. Превалирование потребности в кислороде ведет к его недостатку в миокарде, т.е. к миокардиальной гипоксии. Это прежде всего отражается на метаболизме в кардиомиоцитах в виде нарушения функционирования энерговырабатывающих органелл клетки-митохондрий. В условиях недостатка кислорода происходит резкое замедление работы наиболее эффективного с энергетической точки зрения аэробного пути окисления глюкозы, основную роль в котором играет цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) и пируват-дегидрогеназная реакция, играющая ключевую роль в сопряжении гликолиза и ЦТК. Оба этих биохимических каскада происходят в матриксе митохондрий и в результате образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке [6].

В результате торможения аэробного окисления глюкозы происходит вынужденная перестройка энергообразования на анаэробный механизм: активируется гликолитическое расщепление глюкозы.

Анаэробный гликолиз – сложный ферментативный процесс распада глюкозы, протекающий без потребления кислорода, конечным продуктом которого является молочная кислота. В процессе гликолиза образуется аденозинтрифосфорная кислота (АТФ).

Основная роль в процессе гликолиза принадлежит нескольким ферментам. В их число входят лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ) [7,6].

ЛДГ действует на последнем этапе гликолиза, происходящего в анаэробных условиях и сопровождающегося восстановлением лактата из пирувата. Большая часть фермента, непрочно связанная с клеточными структурами, встречается в цитоплазматическом матриксе, меньшая его часть прочно прикреплена к мембранам митохондрий [3,8,9,10].

В условиях гипоксии и угнетения работы цикла трикарбоновых кислот не происходит превращение пирувиноградной кислоты (ПВК) в ацетил-СоА в пируват-дегидрогеназной реакции (ПДР), и весь накопившийся пируват под действием ЛДГ превращается в лактат. Таким образом, в условиях гипоксии происходит накопление молочной кислоты и развитие внутриклеточного ацидоза.

α -ГФДГ обеспечивает челночный механизм между гликолизом и циклом Кребса. Сущность этого механизма состоит в переносе восстановительных эквивалентов из цитозоля в митохондрии [8]. Торможение аэробного окисления глюкозы ведет к разобщению гликолиза и цикла трикарбоновых кислот за счет торможения пируватдегидрогеназной реакции. В результате в ЦТК перестает поступать ключевой субстрат-ацетилСоА. Функцию основного его поставщика берет на себя бета-окисление свободных жирных кислот (СЖК) [6].

СЖК не могут подвергаться никаким биохимическим превращениям, в том числе окислению, пока не будут активированы. Активация жирной кислоты протекает на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, коэнзима А и ионов Mg^{2+} . Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой [4]. Переносчиком активированных жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю митохондриальную мембрану служит карнитин. Реакция протекает при участии специфического цитоплазматического фермента карнитин-ацилтрансферазы [6]. Процесс окисления жирных кислот в митохондриях клетки включает несколько последовательных энзиматических реакций, в результате которых происходит последовательное отщепление молекул ацетил-СоА с последующим окислением их в цикле Кребса с образованием АТФ [10]. Одним из ключевых ферментов этого энзиматического каскада является длинноцепочечная 3-кетоацил-КоА-тиолаза (3-KAT) [4]. Как уже указывалось, такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Кроме того, избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует ПДР и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза, окислительного декарбоксилирования и ЦТК. Накопление СЖК в цитоплазме оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны, в том числе и на мембранные структуры митохондрий, нарушая их функцию [11].

Таким образом, в результате вызванного гипоксии

ей перехода метаболизма миокарда на преимущественное использование с энергообразующей целью окисления СЖК, в противовес аэробному окислению глюкозы, происходит накопление в клетке избыточного количества лактата и протонов водорода и, как следствие, развитие внутриклеточного ацидоза, усугубяемого избыточным накоплением свободных жирных кислот, которые при имеющемся месте в условиях недостатка кислорода снижении скорости окислительного фосфорилирования не успевают окислиться в ЦТК. Происходит накопление ацетил-СoA. Внутриклеточный ацидоз ведет к активации H/Na- насоса и накоплению в цитозоле натрия. Снижение натрия достигается работой Na/Ca- насоса, в результате чего происходит накопление в цитозоле ионов кальция. Перегрузка кальцием ведет к нарушению сокращения и расслабления кардиомиоцитов, что может провоцировать аритмии. Кроме того, избыток кальция непосредственно оказывает повреждающее действие на мембраны митохондрий, активируя Ca-зависимые фосфолипазы, разрушающие липидный бислой митохондриальных мембран. Это ведет к перегрузке кальцием самих митохондрий и, как следствие, разобщению окислительного фосфорилирования. Происходит замыкание порочного круга, начатого угнетением митохондриального энергообразования за счет недостатка кислорода. Этот механизм получил в литературе название «кальциевый парадокс» [4].

Торможение окислительного фосфорилирования во внутренней мембране митохондрий в условиях ишемии и его разобщение, как следствие «кальциевого парадокса», ведет к снижению активности ключевого фермента энергетического обмена – сукцинатдегидрогеназы.

Вышеописанные механизмы приводят сначала к электрофизиологическим нарушениям, к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда и лишь потом к возникновению болей в грудной клетке. Данная последовательность изменений получила название «ишемического каскада» [12]. Очевидно, что ангинозный приступ представляет собой его конечный этап, по сути «верхушку айсберга», в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда [4] и прежде всего митохондриальная дисфункция, носящая в данном случае вторичный, приобретенный характер.

Терминами «спящий, или гибернирующий миокард» описывается состояние дисфункции ЛЖ в покое, вызванной его длительной гипоперфузией, которая полностью или частично исчезает после улучшения коронарного кровообращения и/или снижения потребности миокарда в кислороде [10].

Первоначально под гибернирующим (hibernating) подразумевался миокард с выраженным стенозирую-

щим поражением коронарного русла, сократительная функция которого улучшалась после успешной хирургической реваскуляризации. В последующих исследованиях было показано наличие других причин, способных вызвать гибернацию миокарда. Во многих случаях миокардиальный кровоток может быть нормальным или почти нормальным в покое, но имеется снижение коронарного резерва, когда повторяющиеся эпизоды ишемии, индуцированной нагрузкой, вызывают развитие хронической сократительной дисфункции.

Типичный сценарий, по которому развивается гибернирующий миокард, возникает при остром коронарном синдроме, в том числе при развитии нетрансмурального инфаркта миокарда или в случае хорошо развитого коллатерального кровоснабжения при окклюзии крупной коронарной артерии с последующей реперфузией, а также в исходе перенесенного острого трансмурального инфаркта миокарда.

Несколько иначе изменяется метаболизм миокарда при острой ишемии. Метаболические сдвиги, характерные для хронической ишемии, носят более выраженный, грубый характер как в момент окклюзии сосуда, так и после реперфузии. При развитии окклюзии коронарной артерии анаэробный гликолиз остается единственным источником образования АТФ. При восстановлении коронарного кровотока (реперфузии) избыточное количество СЖК ингибирует ПДК, вследствие этого основной пул АТФ (около 95%) происходит за счет окисления СЖК [9]. По данным ряда исследований, резкий дисбаланс между окислением глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма [10,6]. В данном случае развивается другой вид дисфункции миокарда, называемый оглушенный миокард (миокардиальный станинг). Под термином «оглушенный миокард» (stunning) понимается состояние постишемической дисфункции ЛЖ, которое сохраняется после транзитной коронарной окклюзии с последующей реперфузией миокарда, несмотря на восстановление коронарного кровотока и отсутствие необратимых изменений в миокарде [13].

Феномен миокардиального оглушения возникает при остром нарушении коронарного кровотока, когда после восстановления перфузии происходит пропорциональное характеру ишемического повреждения отсроченное восстановление сократительной функции миокарда. Эта связь между ишемическим повреждением и временем восстановления сократимости не является линейной. Короткий период прекращения кровотока (до 10 мин) приводит к незначительной и краткосрочной дисфункции миокарда после восста-

новления кровоснабжения. Продолжительное и выраженное нарушение кровотока (более 20 мин) вызывает развитие трансмурального инфаркта миокарда. Когда ишемия умеренно выражена, снижение кровотока в течение 1 - 2 ч может не сопровождаться развитием трансмурального поражения, но вызывает продолжительную левожелудочковую дисфункцию (в среднем от 3 до 5 дней).

В настоящее время существуют две гипотезы, объясняющие патофизиологический механизм развития миокардиального оглушения. Одна из них основана на вовлечении в процесс реактивных форм кислорода (свободных радикалов). Другая теория предполагает нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция. Эти гипотезы не являются взаимоисключающими и могут представить различные аспекты одного патологического процесса [14].

После краткого эпизода ишемии свободные радикалы во время реперфузии повреждают миоциты и, таким образом, вызывают большую часть оглушающего эффекта [13]. Во многих исследованиях изучались последствия кратких периодов ишемии (до 15 минут) на моделях с животными, при этом было показано, что акцепторы свободных радикалов ускоряют восстановление функции оглушенного миокарда [15-20]. Однако информации относительно влияния нейтрализации кислородных радикалов на оглушение миокарда у человека крайне мало.

Вместе с тем, как было продемонстрировано, генерация реактивных форм кислорода вносит вклад в развитие миокардиального оглушения [21,22]. Напротив, вещества, снижающие продукцию и активность этих агрессивных промежуточных звеньев метаболизма, улучшают функциональное восстановление оглушенного миокарда. Механизмы снижения агрессивными метаболитами кислорода сократительной функции неясны, но они могут ослабить ионные транспортные механизмы, включая сарколеммальный кальций- и K-Na-АТФазы, а также кальций-натриевый обмен, приводя к последующей перегрузке кальцием митохондрий. [21]. Специфическое свободнорадикальное повреждение сократительных белков также может быть причиной уменьшения чувствительности миофиламентов к кальцию, что характерно для оглушенного миокарда [22].

Миокардиальное оглушение может также быть следствием нарушений внутриклеточного гомеостаза кальция, что уже описывалось под названием «кальциевого парадокса», включая дисфункцию саркоплазматического ретикулула, разобщения процесса возбуждения и сокращения, а также сниженную чувствительность миофиламентов [23] и тропонин-тропомиозин-регулирующего комплекса [24] к кальцию. Внутриклеточная перегрузка кальцием [23] и снижен-

ная чувствительность миофиламентов к кальцию [25] наблюдаются после реперфузии миокарда. Это согласуется с гипотезой о том, что не только сама ишемия ответственна за миокардиальные повреждения [13]. Замедленное функциональное восстановление постишемического реперфузированного миокарда объясняется замедленной репарацией поврежденного тропонина [24]. Острое (часы) или подострое (недели) течение оглушения зависит от степени и продолжительности начального ишемического повреждения. Краткие эпизоды ишемии (до 15 минут) не сопровождаются смертью кардиомиоцитов и требуется около 48 ч для восстановления сократимости миокарда. Если продолжительность ишемии больше 20 минут и в субэндокарде наблюдается гибель кардиомиоцитов, на восстановление сократительной функции может потребоваться несколько дней, а, возможно, недель. Таким образом, оглушение характеризуется длительным восстановлением функции после устранения дискретного эпизода ишемии миокарда.

В свете изложенного встает закономерный вопрос о методах диагностики митохондриальной дисфункции у больных ОКС и степени ее выраженности.

В настоящее время нет четких дифференциально-диагностических критериев митохондриальной дисфункции из-за отсутствия значительной разницы в величине биохимических показателей метаболизма при различной патологии. Определение концентрации лактата и пирувата, а также их соотношения в периферической крови, исследование органических кислот мочи, определение содержания жирных кислот и продуктов перекисного окисления в крови может использоваться только в качестве ориентировочных критериев, что неприемлемо при ОКС. Существенную помощь может оказать биохимическое определение уровней карнитина в крови и митохондриальных ферментов в различных тканях, хотя последние исследования из-за дороговизны редко проводятся в нашей стране [2].

Достаточно однородная скелетная мышечная ткань является идеальной моделью для морфологической диагностики наследственных митохондриальных болезней. Однако морфологический метод практически не применим у больных ОКС [1,2].

Сравнительная простота и малая травматичность взятия и обработки крови объясняет интерес к цитохимическому анализу активности митохондрий в клетках периферической крови для диагностики митохондриальных нарушений. Относительно недавно была выявлена достоверная корреляция цитохимических показателей активности митохондриальных ферментов и показателей метаболической дисфункции в скелетной мышце. Таким образом, у многих больных с митохондриальной недостаточностью диагностическая биопсия может быть заменена цитохимическим анализом фор-

менных элементов (в первую очередь лимфоцитов). В настоящее время разработаны доступные методики определения активности СДГ, ЛДГ и ГФДГ [2].

Диагностическое значение могут иметь различные модификации такого анализа – от быстрых и дешевых (скрининговых) до углубленных, с исследованием целого спектра митохондриальных ферментов и компьютерной морфометрической оценкой результатов микроскопии. В последнем случае точность диагностики, естественно, значительно повышается [2].

Цитохимический анализ является ценным диагностическим инструментом при подборе медикаментозного лечения и при оценке динамики митохондриальной дисфункции в процессе терапии. Чувствительность упомянутых показателей позволяет уже вскоре после первого назначения препарата сделать вывод о его эффективности и прогнозировать результат лечения [2].

Изменения метаболизма кардиомиоцитов при ишемии могут рассматриваться как точка приложения медикаментозного воздействия, в частности, с помощью препаратов, способных прямо воздействовать на процессы, протекающие в митохондриях [4].

К настоящему моменту создан ряд антиангинальных препаратов, прямо воздействующих на метаболические процессы в митохондриях кардиомиоцитов, получивших название "миокардиальные цитопротекторы". К ним относятся триметазидин, ранолазин, этомоксир, дихлорацетат, L-карнитин. Однако лишь один из этих препаратов – триметазидин – является препаратом с доказанной в рандомизированных испытаниях антиангинальной эффективностью, точно известным механизмом действия. Триметазидин включен в российские, европейские и американские рекомендации по лечению ишемической болезни сердца в качестве антиангинального средства [5, 24].

Механизм действия триметазидина на сегодня окончательно расшифрован. Препарат избирательно ингибирует длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-KAT) – ключевой фермент бета-окисления СЖК [25]. Ингибируя бета-окисление СЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы – пируватдегидрогеназы. Это приводит к метаболическому "сдвигу" от окисления СЖК к окислению глюкозы [26]. В результате повышается ресинтез АТФ в условиях ишемии, восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования [27]. Снижается активность лактатдегидрогеназной реакции. Уменьшение количества лактата и свободных жирных кислот снижает клеточный ацидоз [28], предотвращает избыточное накопление ионов кальция [29] и блокирует развитие так называемого «кальциевого парадокса» и, как следствие, предотвращает не только функциональное, но и структурное повреждение митохондрий. Восстанавливает-

ся активность цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий, что проявляется увеличением активности всех дыхательных ансамблей (комплексов) и в том числе, сукцинатдегидрогенного комплекса. Триметазидин усиливает также обмен фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к уменьшению содержания СЖК и предотвращает их неблагоприятное воздействие на функции кардиомиоцитов [29].

Множество экспериментальных и клинических исследований показали, что триметазидин относится к антиангинальным препаратам нового класса, реализующим свое действие на клеточном уровне, воздействуя непосредственно на митохондрии ишемизированных кардиомиоцитов [30].

В клинических исследованиях триметазидин зарекомендовал себя как надежный и безопасный антиангинальный препарат. Однако практически во всех крупных исследованиях изучалась эффективность триметазидина у больных с хроническими формами ИБС.

Рандомизированные клинические испытания, посвященные использованию триметазидина при нестабильной стенокардии, до настоящего времени не проводились. В небольшом открытом сравнительном исследовании [31] проанализирован эффект вспомогательной терапии триметазидином в дозе 60 мг/сут у 33 больных нестабильной стенокардией, получавших стандартное лечение нитратами, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ. При этом было показано, что у пациентов, принимавших триметазидин (n=18), достоверно улучшалась толерантность к физической нагрузке и диастолическая функция левого желудочка по сравнению с контрольной группой, в которой использовались только вышеуказанные антиангинальные средства.

Для оценки клинической эффективности терапии триметазидином у больных ИМ было проведено одно многоцентровое международное двойное слепое рандомизированное исследование EMIP-FR (The European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) [32]. Исследование проводилось в 15 европейских странах, в том числе в России. Было включено 19 725 пациентов. Период наблюдения составил от 35 дней до 39 месяцев, в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой являлась краткосрочная смертность в первые 35 дней от развития инфаркта миокарда. Вторичными конечными точками были долгосрочная смертность, госпитальная смертность и комбинированная конечная точка: тяжелая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков, асистолия, электромеханическая диссоциация и сердечно-сосудистая смерть. В этом исследовании проводился отдельный анализ у больных, получавших и не получавших тромболитическую терапию (ТЛТ). Включение проводилось не позднее 24 ч от начала ИМ. Триметазидин вводили по следующей схеме:

40 мг болюсом перед, одновременно или в течение 15 минут после начала ТЛТ (если она проводилась) с последующей инфузией 60 мг/сут в течение 48 ч. Контрольная группа получала плацебо. У 56% включенных больных выполнена ТЛТ, соответственно, 44% больных не получили ТЛТ. Можно предположить, что в России процент пациентов, получивших ТЛТ, был существенно ниже. Краткосрочная смертность в сравниваемых группах не различалась. Среди больных, которым проводилась ТЛТ, отмечалась тенденция к увеличению смертности в группе триметазидина. У больных, не получавших ТЛТ, наблюдалась обратная картина: смертность была выше в группе плацебо. В обоих случаях различия были статистически недостоверны. Осложнения, составляющие комбинированную конечную точку, в подгруппе без ТЛТ на фоне активной терапии встречались достоверно реже ($p=0,027$). В подгруппе больных без ТЛТ, которые выполнили все требования протокола (согласно требованиям GCP, эта популяция должна быть проанализирована отдельно), краткосрочная смертность в группе триметазидина оказалась достоверно ниже (на 10%) по сравнению с плацебо ($p=0,027$). В той же подгруппе госпитальная, сердечно-сосудистая смертность, комбинированная конечная точка на фоне приема препарата также значимо снижались ($p<0,05$). Кривые выживаемости с поправкой на пол, возраст, особенности анамнеза, время от начала ИМ до рандомизации не внесли изменений в результаты исследования. Долгосрочная и госпитальная смертность, комбинированная конечная точка были одинаковыми в обеих группах. Несмотря на то что основная цель исследования не достигнута, триметазидин подтвердил свои антиангинальные свойства: достоверное снижение частоты затяжных ангинозных приступов и рецидивов ИМ у больных с ТЛТ. Тяжелая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков реже наблюдались на фоне приема триметазидина у пациентов без ТЛТ. Была подтверждена безопасность применения триметазидина и отсутствие влияния на показатели гемодинамики.

При анализе результатов EMIP-FR прежде всего обращает на себя внимание короткий курс активной терапии. Известно, что за необратимым повреждением миокарда в связи с ИМ следует длительный, продолжающийся несколько месяцев, процесс трансформации морфологических и функциональных свойств миокарда. Следовательно, представляет интерес оценка долгосрочной терапии триметазидином у больных ИМ. Работа была спланирована в начале 90-х годов. На тот период механизм действия триметазидина не был охарактеризован на молекулярном уровне. В настоящее время очевидно, что Предуктал не столько элиминирует продукты окислительного стресса, сколько предотвращает их образование, блокируя окисление СЖК в

митохондриях. Для изменения метаболизма двухдневный курс терапии может оказаться недостаточным. В этой связи длительный прием препарата мог бы повлиять на течение ИМ, уменьшая последствия окислительного стресса и митохондриальных нарушений. Однако это предположение нуждается в подтверждении в клинических условиях. По мнению организаторов работы, доза триметазидина могла быть недостаточной. Кроме того, расширились представления о реперфузионном повреждении, большую роль в котором придают воспалительным, иммунным факторам, нарушениям кальциевых потоков. Тенденция к снижению риска осложнений ИМ в группе без ТЛТ (в некоторых подгруппах статистически значимая) может быть объяснена положительным влиянием триметазидина на митохондриальную дисфункцию и, как следствие, на сократительную функцию миокарда, что подтверждается рядом работ. Подводя итог исследованию EMIP-FR, можно заключить, что короткий курс внутривенной терапии триметазидином у больных ИМ не оказал положительно влияния на отдаленный прогноз.

В двойное слепое рандомизированное исследование, осуществленное P.Di Pasquale и соавт. [33], был включен 81 больной острым инфарктом миокарда передней локализации, госпитализированный в течение первых 4 ч после появления симптомов. Пациентам назначали триметазидин внутрь в дозе 40 мг примерно за 15 мин до тромболизиса и затем в дозе 20 мг каждые 8 ч ($n=40$) или плацебо ($n=41$). Установлено, что на фоне приема триметазидина по сравнению с плацебо достоверно уменьшались пиковая концентрация КФК и время ее нормализации, конечный систолический объем левого желудочка, а также частота возникновения реперфузионных аритмий. О значимо более редком возникновении жизнеопасных аритмий после восстановления коронарного кровотока у больных, получавших триметазидин, сообщается и в некоторых других исследованиях. Так, CL.Papadopoulos и соавт. при динамическом наблюдении за 169 больными инфарктом миокарда установили, что на фоне приема триметазидина ($n=83$) и в контрольной группе реперфузионные аритмии возникают в 30,1 и 56,3% случаев соответственно ($p<0,05$). В числе возможных механизмов, опосредующих рассматриваемый антиаритмический эффект триметазидина, указываются уменьшение электрической нестабильности миокарда [34], а также воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца. Так, при помощи сигнал-усредненной электрокардиографии было установлено, что на фоне терапии триметазидином при инфаркте миокарда уменьшаются поздние потенциалы [35], возрастает парасимпатическая активность и, как следствие, увеличивается вариабельность сердечного ритма [36,37].

Учитывая механизм действия триметазидина,

можно предположить, что оптимизируя выработку энергии митохондриями, он способствует снижению степени выраженности митохондриальной дисфункции не только при хронической, но и при острой ишемии, лежащей в основе острого коронарного синдрома.

Таким образом, резюмируя приведенные данные, можно констатировать, что необходимо дальнейшее

серьезное изучение роли митохондриальной дисфункции в патогенезе острого коронарного синдрома, а также возможностей диагностики ее наличия и степени выраженности, что позволит разработать стратегию последующей коррекции вторичных митохондриальных расстройств.

Литература

- Chinnery P. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am.J.Med. Genet. (Semin. Med. Genet.)* 106: 94- (2001)
- Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточного энергообмена у детей. Сборник материалов. М., 2004; 4-18.
- Ленинджер А. Основы биохимии. Под ред. В.А. Энгельгардта М. "Мир" 1985; 94-98.
- А. Александров. Клинические горизонты кардиопротекции: "кальциевый след" триметазидина. *Consilium medicum* 2005;7(9):757.
- ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7): 2081-118.
- Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. М., Высшая школа 2000: 245.
- Березов Т.Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М., Медицина, 1998: 327.
- Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов, лабораторные методы. М., Мир 1982: 270.
- Popanda O., Fox G., et al. Modulation of DNA polymerases alpha, delta and epsilon by lactate dehydrogenase and 3-phosphoglycerate kinase. *Biochim.-Biophys.-Acta.* 1998 Apr 1; 1397(1): 102-17;
- Williams A. J., Coakley J. et al. Automated analysis of mitochondrial enzymes in cultured skin fibroblasts. *Anal. Biochem.* 1998 Jun 1; 259(2): 176-80.
- Steapool P. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism.* 1989, 38: 1184-1144.
- Gottdiener JS. Adult Clinical Cardiology Self-assessment Program 1997-1998. American College of Cardiology and the American Heart Association; 1998.
- Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning." *Circulation* 1990;82: 723-738.
- Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium (KATP) channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000; 92: 180-194.
- Przyklenk K, Kloner RA. Superoxide dismutase plus catalase improve contractile function in the canine model of the "stunned myocardium." *Circ Res.* 1986; 58: 148-156.
- Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86: 4695-4699.
- Jeroudi MO, Triana FJ, Patel BS, et al. Effect of superoxide dismutase and catalase, given separately, on myocardial "stunning." *Am J Physiol.* 1990; 259: H889-H901.
- Gross GJ, Farber NE, Hardman HF, et al. Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol.* 1986; 250: H372-H377.
- Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, et al. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tertiary butyl nitron. *J Clin Invest.* 1988; 82: 476-485.
- Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion: evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res.* 1989; 65: 607-622.
- Bolli R. Causative role of oxyradicals in myocardial stunning: a proven hypothesis. *Basic Res Cardiol* 1998;93:156-162.
- Sun JZ, Tang XL, Park SW, Qiu Y, Turrens JF, Bolli R. Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *J Clin Invest* 1996; 97: 562-576.
- Carrozza JP, Jr Bentivegna LA, Williams CP, Kuntz RE, Grossman W, Morgan JP. Decreased myofilament responsiveness in myocardial stunning follows transient calcium overload during ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1992; 71: 1334-1340.
- Task force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580-8.
- Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 42k-49k.
- Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. *J Moll Cell Cardiol* 1998; 30: A112-A113
- Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Antiischemic effects of trimetazidine: 32P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286: 97-110.
- Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grinberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem* 1997; 175: 153-62.
- Cargnoni A, Pasini E, Ceconi C et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. *Eur. Heart J. Supplements.* 1999, 1: 40-48.
- Куимов А.Д., Маянская С.Д., Лукша Е.Б. и др. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца. *Тер. Архив* 1999; 71 (1): 39-42.
- The EMIP-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. *Eur. Heart. J.* 2000, 21: 1537-1546.
- Di Pasquale P, Lo Verso P, Bucca V. et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 423-8.
- Пархоменко А.Е., Брыль З.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктал) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. *Тер. Архив* 1996; 68(9): 47-52.
- Ozdemir R., Tuncer C., Aladag M. et al. Effect of trimetazidine on late potentials after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 145-9.
- Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology* 1997; 48: 413-22.
- Ulgren M.S., Akdemir O., Toprak, N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 255-62.