

КОРРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЗМА МІОКАРДА: ТУПИК ІЛИ ПЕРСПЕКТИВНЕ НАПРАВЛЕННЯ КЛІНІЧЕСЬКОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ?*

С.Н. Пивовар, Ю.С. Рудык

ГУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

Ключевые слова: миокард, метаболизм, ишемическая болезнь сердца, триметазидин.

Проводимая больным ИБС антиангинальная терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду — с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов, используемых для купирования и предотвращения приступов стенокардии (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения ЧСС, а также пред- и постнагрузки. Эти антиангинальные средства оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда. Кроме того, для указанных препаратов характерны многочисленные побочные эффекты (угнетение сократимости миокарда, брадикардия, гипотония и др.), являющиеся, по сути, продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему и в ряде случаев существенно ограничивающие их применение. Поэтому в течение нескольких последних десятилетий предпринимались многочисленные (в целом безуспешные) попытки создать препараты, эффективно воздействующие непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты и не оказывающие неблагоприятного влияния на гемодинамические показатели. Так, применявшиеся с этой целью препараты метаболического действия (АТФ, витамины группы В, рибоксин и др.) оказались недостаточно эффективными и, по мнению даже оптимистически настроенных кардиологов, их могли использовать лишь в качестве добавки к традиционным антиангинальным препаратам, но не заменять их [4].

Рождение метаболического подхода в лечении ИБС традиционно связывают с глюкозо-инсулинокалиевой смесью (ГИК). В 1962 г. Соди-Палларес (Sodi-Pallarés) впервые в небольшом нерандомизированном исследовании показал, что ГИК положительно влияет на динамику ЭКГ при остром инфаркте миокарда (ИМ), улучшает раннюю выжи-

ваемость [51]. Результаты последующих исследований были противоречивы, многие из них отличались неудовлетворительным дизайном. В частности, в ряде работ терапию ГИК начинали через 48 ч после начала ангинозного приступа. Кроме того, в претромболитическую эру в большинстве работ объем выборки был недостаточным для достижения статистической достоверности [22]. Тем не менее Rackley et al. в рандомизированном исследовании продемонстрировали, что введение ГИК в среднем в течение 2,5 дней после развития ИМ приводило к уменьшению смертности [47]. Использовался 30% р-р глюкозы, содержащий 50 ЕД инсулина и 80 Мэкв калия хлорида на литр. По данным мета-анализа 9 исследований ($n = 1932$), в которых ГИК назначали в первые 48 ч после развития ИМ, госпитальная смертность снижалась на 28% ($P = 0,004\%$) [22]. В настоящее время представляют интерес работы, где ГИК применяли на фоне тромболитической терапии (ТЛТ) или первичной баллонной ангиопластики. Убедительные доказательства положительного влияния ГИК на фоне реперфузионной терапии получены на основании результатов крупного проспективного рандомизированного исследования ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) [17]. Снижение госпитальной смертности в группе, получавшей ГИК, составило 66% ($P = 0,008$). Примечательно, что у больных, не получавших реперфузионную терапию, лечение не повлияло на уровень смертности. В большинстве работ прослеживается следующая закономерность: чем выше доза ГИК и чем раньше начата терапия, тем очевиднее было положительное влияние ГИК на риск осложнений ИМ. В исследовании DIGAMI (Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction) больные с ИМ и сахарным диабетом (СД) были рандомизированы на две группы [34]. В первой группе коррекция уровня глюкозы была общепринятой: инсулинотерапию назначали селективно в случае недостаточной эффективности диеты и пероральных сахароснижающих препаратов. Во второй группе всем больным вводили глюкозо-инсулиновую

* Українська медична газета, № 11, 2007 р.

смесь с последующим переходом на обычный мультидозовый режим инсулинотерапии. Во второй группе смертность через год наблюдения оказалась на 29% меньше ($P = 0,027$). Несмотря на то, что в исследование DIGAMI включали больных СД, результаты можно экстраполировать на недиабетическую популяцию, так как достоинство активной инсулинотерапии было наиболее очевидным в подгруппе с легким и умеренным сахарным диабетом, особенно среди больных, не получавших инсулин до ИМ. В этой подгруппе госпитальная смертность снизилась на 58% ($P < 0,05$), годовичная на 58% ($P < 0,05$). В ряде работ показано, что введение ГИК перед операцией коронарного шунтирования приводит к достоверному увеличению сердечного индекса на 40%, снижению частоты аритмий, особенно мерцания предсердий, существенному уменьшению риска развития послеоперационного кардиогенного шока. По данным большинства исследований, несмотря на улучшение прогноза у больных с ИМ, принимающих ГИК, терапия ГИК не получила широкого распространения. Более того, ГИК не вошли в перечень препаратов для рутинной терапии ИМ в официальных международных рекомендациях. В самое крупное на сегодняшний день исследование ESCA было включено 407 больных, что недостаточно для принятия окончательного решения роли ГИК в лечении ИМ. Большинство экспертов считают необходимым проведение дополнительных крупномасштабных исследований. К недостаткам ГИК можно отнести необходимость внутривенного введения (доступ через центральную вену считается предпочтительным) и короткий курс лечения. Подобных недостатков лишены пероральные метаболитические препараты. ГИК обладает еще одним полезным эффектом — способностью подавлять высвобождение СЖК адипозитами (действие инсулина), что приводит к снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда.

Никотиновая кислота (НК) снижает уровень СЖК, подавляя их освобождение, а также уменьшая образование богатых триглицеридами липопротеидов очень низкой плотности в печени [13]. По данным экспериментальных исследований, НК в 2—3 раза увеличивает интенсивность окисления глюкозы в миокарде [57]. Нам не удалось найти клинические исследования, способные подтвердить кардиопротективное действие НК. Ограничение применения НК в широкой практике связано, в основном, с серьезными побочными эффектами.

В экспериментальных работах показано, что стимуляция окисления глюкозы положительно влияет на работу сердца в условиях ишемии [52]. Фармакологически активация гликолиза возможна с помощью стимуляции ПДК либо опосредованно через подавление внутримитохондриального ацетилкоэнзима А — основного ингибитора гликолиза. К активаторам ПДК относится дихлорацетат, который предотвращает фосфорилирование ПДК, приводящее к его инактивации [53]. В исследованиях на животных дихлорацетат уменьшал ишемическое повреждение миокарда, ускорял восста-

новление сократительной функции миокарда после реперфузии [36]. У больных с застойной сердечной недостаточностью дихлорацетат улучшал систолическую функцию [8].

Кроме регуляции поступления СЖК в митохондрии, L-карнитин отвечает за удаление ацетилкоэнзима А из митохондрий [31]. Аналогичным эффектом обладает пропионил L-карнитин. В эксперименте L-карнитин оказывал кардиопротективное действие, уменьшая реперфузионное повреждение и улучшая сократительную функцию миокарда [48]. В многоцентровом исследовании CEDIM (L-carnitine Ecocardiografia Digitlizzata Infarto Miocardico) L-карнитин значительно уменьшал конечное диастолическое давление в левом желудочке и предотвращал расширение камер сердца у больных, перенесших ИМ [26].

Окисление СЖК подавляет митохондриальное окисление глюкозы. Следовательно, блокируя окисление СЖК, можно добиться значительной активации окисления глюкозы. Такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС. Препараты этой группы можно разделить на два класса: прямые ингибиторы β -окисления СЖК и ингибиторы КПК.

К наиболее изученным и широко применяемым в клинической практике препаратам этой группы относится триметазидин (2,3,4-триметоксибензилпиперазина дигидрохлорид). Множество экспериментальных и клинических исследований показали, что триметазидин относится к антиангинальным препаратам, реализующим свое действие на клеточном уровне, воздействуя непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты [10]. Препарат влияет на некоторые форменные элементы крови. В опытах *in vitro* отмечено дозозависимое уменьшение агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой. Показано, что препарат блокирует проникновение нейтрофилов в миокард при экспериментальном инфаркте [63]. Sentex et al. в опытах на культуре клеток отметили значительное ускорение включения фосфолипидов в клеточную мембрану, что позволяет отнести триметазидин к цитопротекторам [50]. В опытах на культуре кардиомиоцитов, инкубированных с триметазидином, значительно уменьшалось выведение из клеток лактатдегидрогеназы, провоцируемое свободными радикалами [20]. Представления об антиишемическом действии триметазидина претерпели определенную эволюцию. Сначала основную роль препарата видели в нейтрализации и выведении свободных радикалов. Последующие работы позволили установить механизм действия на молекулярном уровне. Kantor et al. на модели изолированных работающих сердец крыс изучали эффект триметазидина на активность ферментов, вовлеченных в окисление жирных кислот [27]. Препарат не оказывал влияния на потребление кислорода в условиях аэробной перфузии. В состоянии ишемии окисление глюкозы увеличилось на 210%, чему способствовала активация пируватдегидрогеназы на 37%. Резко снижалось β -окисление жирных кислот за счет блокады послед-

него фермента цикла — 3-кетоацил коэнзим А тилазы. Подавлення β -окислення робить окислення карбогидратів (глюкози) основним джерелом енергії. Следователно, триметазидин, з одної сторони, перестраиває енергетичський метаболізм, підвищуючи його ефективність, з другої — зменшує утворення вільних радикалів, блокуючи окислення жирних кислот. Ще в 80-х було показано, що препарат в якості монотерапії надає антиішемічне діє, зменшуючи кількість приступів і збільшуючи час навантаження [49]. В багатоцентровому європейському дослідженні порівнювали ефективність триметазидина в дозі 60 мг/сут і пропранолола 120 мг/сут у хворих зі стабільною стенокардією [15]. В дослідження було включено 149 пацієнтів. Результати оцінювали на основі показників навантажувального тесту. Через 3 міс лікування продовжителю навантаження, час до появи депресії сегмента ST на 1 мм в обох групах не відрізнялися. Обидва препарати, за даними щоденного моніторингу ЕКГ, в рівній ступені зменшували кількість ішемічних епізодів. В представленої роботі триметазидин і β -блокатор мали однаково ефективними у хворих зі стенокардією. Michaelides et al. показали, що зазначення препарату хворим ІБС, приймаючим β -блокатори, також помітно покращило перебіг захворювання [40]. Більше того, в подвійному сліпому дослідженні додавання к терапії триметазидина надавало більш виражений ефект порівняно з ізосорбидом динітратом [39]. В частині, триметазидин в більшій ступені збільшував продовжителю навантаження. В дослідженні Dalla-Volta et al. триметазидин не поступав іншому традиційному антиангінальному препарату — ніфедипіну в профілактиці ангінозних приступів [12]. Монотерапія дилтіаземом поступала по впливу на параметри навантажувальної проби спільному прийому триметазидина і дилтіазема [30]. Можна зробити висновок, що клінічна ефективність препарату у хворих зі стенокардією доведена во всіх дослідженнях, в тому числі плацебоконтрольованих. Рандомізованих клінічних досліджень, присвячених використанню триметазидина при нестабільній стенокардії, до цього часу не проводили. В невеликому відкритому порівняльному дослідженні [2] проаналізовано ефект допоміжної терапії триметазидином в дозі 60 мг/сут у 33 хворих зі нестабільною стенокардією, отримували стандартне лікування нітратами, бета-блокаторами і інгібіторами АПФ. При цьому було показано, що у пацієнтів, отримували триметазидин ($n = 18$), достовірно покращувалася толерантність до фізичної навантаження і діастолічна функція лівого шлуночка порівняно з контрольною групою, в якій використовували тільки вищеозначені антиангінальні засоби. Результати цілого ряду експериментальних досліджень свідчать про те, що триметазидин здатен обмежувати реперфузійне пошкодження серцевої м'язи і, відповідно, зменшувати оглушеність (stun-

ning) міокарда і частоту виникнення реперфузійних аритмій [6, 14, 21, 24]. В останні роки були опубліковані результати декількох клінічних досліджень, присвячених використанню триметазидина при інфаркті міокарда. Так, в широкому (19 725 пацієнтів) багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) [23] порівнювали ефект лікування триметазидином і плацебо у хворих з острым інфарктом міокарда, отримували і не отримували тромболітичну терапію. Триметазидин використовували болісно в дозі 40 мг і потім в формі неперервної інфузії зі швидкістю 60 мг/сут на протязі 48 ч. Установлено, що прийом триметазидина супроводжувався достовірним зменшенням кількості дискінетических сегментів в зоні інфаркту [38]. Хоча аналіз в залежності від призначеного лікування (intention-to-treat analysis) по вивченню популяції в цілому не показав достовірних відмінностей між триметазидином і плацебо, було виявлено достовірне зменшення летальності к 35-му дню після інфаркту на фоні лікування триметазидином в підгрупі хворих, котрим не проводили тромболізу (13,3% на фоні терапії триметазидином і 15,1% на фоні прийому плацебо; $P = 0,027$). Слід зауважити, що в групі пацієнтів, отримували тромболізу, спостерігалося достовірне зменшення частоти ангінозних епізодів і рецидивів інфаркту міокарда [18].

В подвійному сліпому рандомізованому дослідженні P. Di Pasquale et al. [16] було включено 81 хворий з острым інфарктом міокарда передньої локалізації, госпіталізований в перебіг перших 4 ч після появи симптомів. Пацієнтам призначали триметазидин всередині в дозі 40 мг приблизно за 15 хв до тромболізу і потім в дозі 20 мг кожні 8 ч ($n = 40$) або плацебо ($n = 41$). Установлено, що на фоні прийому триметазидина порівняно з плацебо достовірно зменшувалися пікова концентрація КФК і час її нормалізації, кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, а також частота реперфузійних аритмій. Означено більш рідке виникнення небезпеческих аритмій після відновлення коронарного кровотоку у хворих, отримували триметазидин, повідомляється і в деяких інших дослідженнях. Так, C.L. Papadopoulos et al. при динамічному спостереженні за 169 хворими з інфарктом міокарда установили, що на фоні прийому триметазидина ($n = 83$) і в контрольній групі реперфузійні аритмії розвиваються в 30,1 і 56,3% випадків відповідно ($P < 0,05$) [45]. Серед можливих механізмів, опосередкованих розглядається антиаритмічний ефект триметазидина, вказують зменшення електричної нестабільності міокарда [3], а також вплив на вегетативну регуляцію ритму серця. Так, при допоміг сигнало-усередненої електрокардіографії було встановлено, що на фоні терапії триметазидином при інфаркті міокарда зменшуються пізні потенціали [44], зростає парасимпатическа активність і як наслідок, збільшується варіабельність серцевого ритму [9, 60].

Исследования, в которых рассматривается влияние триметазидина на нарушения сердечного ритма и проводимости при хронической ИБС, крайне немногочисленны. Указывается лишь, что на фоне терапии триметазидином реже бывают нарушения сердечного ритма и проводимости, в частности некоторые жизнеопасные аритмии сердца (желудочковая тахикардия).

Исследования эффективности триметазидина при сердечной недостаточности весьма немногочисленны. Так, L. Brotti et al. осуществлено двойное слепое рандомизированное клиническое испытание, в котором сопоставлен эффект терапии триметазидином (60 мг/сут) и применения плацебо на протяжении 6 мес у 20 больных с тяжелой (класс III-IV по NYHA) недостаточностью кровообращения. Авторы установили, что под влиянием терапии триметазидином достоверно уменьшается одышка. Кроме того, средний объем сердца при приеме триметазидина снизился на 7,1%, а на фоне плацебо увеличился на 3,7% ($P = 0,034$). При этом фракция выброса левого желудочка при приеме триметазидина увеличилась на 9,3%, а на фоне плацебо снизилась на 15,6% ($P = 0,018$). В некоторых других работах анализируется влияние терапии триметазидином на результаты нагрузочных проб (изометрическая нагрузка, добутаминовая стресс-эхокардиография) при недостаточности кровообращения. Так, М.Г. Глезер и соавт. установили, что триметазидин достоверно улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку (сжатие кисти). Подобным образом, по данным R. Belardinelli et al. (2000), триметазидин в дозе 20 мг 3 раза в сутки у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35%) улучшает сократимость миокарда в ответ на введение малых доз добутамина. Так, после двухмесячной терапии триметазидином достоверно улучшился индекс систолического утолщения стенки в состоянии покоя (с 2,05 до 1,61; $P < 0,05$) и во время добутаминовой стресс-эхокардиографии (с 1,66 до 1,32; $P < 0,05$). У пациентов, получавших плацебо, указанный индекс достоверно не изменялся [7]. По данным итальянских ученых, триметазидин вызывает функциональное улучшение у пациентов с ишемической дилатационной кардиомиопатией. Доктор Pericle Di Napoli и его коллеги (2005) (Casa di Cura Villa Pini d'Abruzzo, Chieti, Италия) рандомизированно назначали 61 больному с дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза либо триметазидин по 20 мг 3 раза в день, дополнительно к стандартной терапии, либо только стандартную терапию на протяжении 18 мес. Как сообщают ученые, лечение триметазидином улучшало функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA. Это сочеталось с увеличением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с 30 до 32% спустя 6 мес и до 37% через 18 мес. В группе контроля, напротив, ФВ ЛЖ со временем снижалась, с исходных 31 до 28 и 26% соответственно. Кроме того, в группе триметазидина оставалась на прежнем уровне концен-

трация С-реактивного белка плазмы (2,5 и 3,0 мг/л), а в группе контроля она возрастала (с 2,4 до 7,0 мг/л). Это позволяет авторам говорить о противовоспалительном действии препарата. Итальянские исследователи полагают, что влияние триметазидина на энергообмен, состояние водно-электролитного обмена, коронарную микроциркуляцию, оксидативный стресс проявляется в обратном ремоделировании ЛЖ и долгосрочной кардиопротекции [46]. С. Vitale и ее коллеги (2004) (San Raffaele-Tosinvest Sanita, Рим, Италия) рандомизированно назначали 47 больным ИБС среднего возраста 78 лет триметазидин либо плацебо, в дополнение к стандартной терапии. Спустя 6 мес ни в одной из групп не отмечены изменения уровней артериального давления или пульса. В то же время в группе триметазидина значительно улучшилась фракция выброса левого желудочка, диастолические и систолические размеры и показатели объема левого желудочка по сравнению с плацебо ($P < 0,0001$). Кроме того, в группе триметазидина наблюдалось улучшение со стороны клинических проявлений стенокардии, класса сердечной недостаточности по NYHA и качества жизни. Итальянские ученые объясняют благоприятный эффект триметазидина его способностью улучшать утилизацию глюкозы в миокарде, независимо от соотношений между доставкой и потребностью миокарда в кислороде. Однако вопрос о том, влияет ли триметазидин на частоту сердечно-сосудистых событий или сердечной недостаточности у таких пациентов, остается открытым — требуются результаты более крупных, проспективных исследований [11].

В ряде исследований предметом внимания стало использование триметазидина в ходе подготовки и непосредственно во время проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ), которое сопряжено с достаточно продолжительной ишемией миокарда. Так, J.N. Fabiani и соавт. было осуществлено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, участниками которого стали 19 больных ИБС, готовящихся к плановому АКШ [19]. Установлено, что результатами терапии триметазидином в дозе 20 мг/сут на протяжении 3 нед перед оперативным вмешательством и добавления указанного препарата в кардиоплегический раствор являются достоверно меньшее повышение концентрации малонового диальдегида (маркер перекисного окисления липидов) по сравнению с его исходными значениями в коронарном синусе после восстановления циркуляции крови (на 0,19 и 1,67 мкмоль/л соответственно, $P = 0,014$), а также лучшая сократительная функция левого желудочка. Через 4 ч после АКШ миозин в венозной крови определялся у всех пациентов, получавших плацебо, и лишь у 5 больных, принимавших триметазидин ($P = 0,036$) [19].

Результаты немногочисленных работ свидетельствуют о том, что триметазидин способен уменьшить ишемическое повреждение миокарда во время ЧТКА, а также улучшить сократительную функцию миокарда в отдаленном периоде после указанного инвазивного вмешательства. Так, в двой-

ное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное G. Kober et al., были включены 20 больных рефрактерной стенокардией, которым за 3 мин до раздувания баллончика интракоронарно вводили триметазидин в дозе 6 мг или плацебо. Установлено, что после инфузии триметазидина по сравнению с плацебо подъем сегмента ST на поверхностных и интракоронарных электрокардиограммах наступал достоверно позже (в среднем через 46,3 и 36,1 с соответственно, $P = 0,024$) и был достоверно менее выражен (0,85 и 1,39 мВ соответственно, $P = 0,023$), чем после введения плацебо [28]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine) изучался эффект вспомогательной терапии триметазидином у больных с острым инфарктом миокарда, которым была выполнена первичная ЧТКА. После рандомизации 94 пациента получали триметазидин внутривенно болюсно в дозе 40 мг и затем в виде инфузии со скоростью 60 мг/сут на протяжении 48 ч или же вливания и инфузии плацебо. На фоне терапии триметазидином отмечен значимо более быстрый возврат сегмента ST к изолинии [54]. Кроме того, у пациентов, принимавших триметазидин, реже увеличивался подъем сегмента ST по сравнению с больными, получавшими плацебо (в 23 и 42% случаев соответственно, $P = 0,11$) [54]. Результаты указанных исследований свидетельствуют о том, что триметазидин ускоряет реперфузию миокарда, способствует сохранению жизнеспособных участков сердечной мышцы и таким образом может улучшить выживаемость по меньшей мере в некоторых подгруппах больных с инфарктом миокарда. Лечение триметазидином в дозе 20 мг 3 раза в день, начатое через 24 ч после ЧТКА и продолжавшееся на протяжении 3 мес, статистически достоверно улучшало левожелудочковую сократительную функцию у пациентов с умеренно выраженной стенокардией напряжения. Так, у пациентов, принимавших триметазидин ($n = 26$), фракция выброса была достоверно выше, чем в контрольной группе ($n = 25$) больных ИБС, получавших обычную терапию (66,0 и 55,2% соответственно, $P < 0,0001$) [9].

Установлено, что триметазидин весьма эффективен в тех случаях, когда ИБС сочетается с другими патологическими состояниями. Так, в многоцентровом исследовании TRIMPOL-I была продемонстрирована высокая антиангинальная эффективность триметазидина в комбинации с нитратами, бета-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов у больных сахарным диабетом [56]. Установлено также, что триметазидин у больных, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, как следствие, снижается АД в покое, а также потребность в кислороде [26]. Наконец было продемонстрировано, что триметазидин существенно увеличивает фракцию выброса у больных ИБС в сочетании с терминальной хронической почечной недостаточностью [62].

В ряде клинических исследований показано, что вне зависимости от формы выпуска таблетированный триметазидин по переносимости не отличается от плацебо и значительно превосходит другие антиангинальные средства. Токсические эффекты триметазидина не зарегистрированы. В ходе исследований на животных триметазидин не оказывал тератогенного действия, однако в связи с тем, что не было соответствующих клинических исследований, он не разрешен к применению во время беременности и грудного вскармливания.

Ранолазин — другой ингибитор β -окисления жирных кислот и блокатор позднего Na^+ тока. Препарат показал свою эффективность в лечении стабильной стенокардии, снижал частоту ангинозных приступов, увеличивал время нагрузки [33]. В эксперименте препарат повышал окисление глюкозы [35]. Ранолазин оказывает аддитивное действие при комбинации с β -блокаторами и антагонистами кальция [33].

Другая возможность подавить окисление СЖК — блокада карнитино-пальмитинового комплекса. К препаратам с подобным механизмом действия относятся этмоксир, оксфенисин, метилпальмоксират. В экспериментальных работах препараты увеличивали окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, улучшали функцию сердца после реперфузии [37]. К сожалению, этоксимер индуцировал гипертрофию миокарда, что ограничивает клиническое изучение данной группы препаратов.

Широкое распространение метаболических препаратов в клинической практике нашло свое отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации кардиологов по лечению больных со стабильной стенокардией. Триметазидин, ранолазин и L-карнитин отнесены к антиангинальным препаратам [5].

В отделе клинической фармакологии и фармакотерапии Института терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины было проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности препарата «Тридуктан-МВ®» у больных с коронарогенной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Цель исследования — изучить клинико-гемодинамическую эффективность препарата «Тридуктан-МВ®» у больных с коронарогенной ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 50 больных ХСН II-III ФК по NYHA: 2 женщины и 48 мужчин, средний возраст — $(62,1 \pm 2,9)$ года.

Больных включали в исследование по следующим критериям:

- 1) мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет;
- 2) диагноз — ИБС: постинфарктный кардиосклероз (подтвержденный наличием патологических волн Q как минимум в 2 отведениях); СН — 2 А ст., со сниженной систолической функцией ЛЖ (величина ФВ ЛЖ $< 40\%$ по данным эхокардиографии);
- 3) стабильная кардиоваскулярная терапия (оптимальные дозы ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторов) на протяжении 6 мес до включения в исследование;

4) підписання пацієнтом інформованого згоди.

Критерії виключення

1. Критерії, що стосуються до загальних принципів проведення клінічних досліджень:

- неспроможність пацієнта, за висновком дослідника, виконати вимоги, пред'явлювані в ході випробування;
- участь в іншому клінічному дослідженні на даний момент або протягом місяця до початку поточного дослідження.

2. Критерії, що стосуються до ІБС:

- стенокардія спокою;
- нестабільна стенокардія (вперше виникла стенокардія (de novo), стенокардія Принцметала, рання постінфарктна стенокардія, прогресуюча стенокардія);
- інфаркт міокарда, перенесений менше ніж за 6 міс до включення в дослідження;
- аортокоронарне шунтування/чрезкожна транслюмінальна коронарна ангиопластика менше ніж за 6 міс до дослідження;
- заплановане аортокоронарне шунтування/чрезкожна транслюмінальна коронарна ангиопластика в час даного дослідження;
- ІБС: стенокардія напруження I або IV ФК за класифікації Canada Cardiovascular Society;
- пацієнти з імплантованим кардіостимулятором або кардиовертером-дефібрилятором;
- постійна форма фібриляції передсердь.

3. Критерії, що стосуються до досліджуваного препарату:

- наявність протипоказань до застосування триметазидину;
- прийом триметазидину більше 2 нед до включення в дослідження.

4. Критерії, що стосуються до інших проблем медичного характеру:

- серйозні психічні розлади або порушення поведінки;
- інсульт;
- транзиторне порушення мозкового кровообігу (менше ніж за рік до відбору пацієнта);
- несприятливий короткотерміновий прогноз за станом життя пацієнта внаслідок важкого захворювання (наприклад, рак, СНІД);
- порушення функції печінки: підвищення рівня АСТ або АЛТ, більше ніж в два рази перевищує верхню межу норми;
- ниркова недостатність: підвищення рівня креатиніну сироватки більше 150 мкмоль/л;
- електролітні порушення: рівень калію крові менше 3,5 або більше 5,0 ммоль/л;
- анемія: рівень гемоглобіну нижче 100 г/л;
- вживання лікарських засобів, алкоголю, лікарська залежність;
- вагітність/період годування груддю.

З метою об'єктивізації ФК хворих проводили тест шестиминутної ходьби.

Для визначення варіанта ХСН виконували доплерокардіографію на апараті SSD-280 LS (Японія). Зображення в М-, В- режимах зі шкорою 50 см/с і в імпульсно-хвильовому доплеро-режимі реєстрували зі шкорою 100 см/с і синхронною записом ЕКГ. Обов'язковими умовами проведення дослідження були: синусовий ритм, відсутність мітрального стенозу, вираженої мітральної і аортальної регургітції, ЧСС не вище 100 уд за 1 хв. З метою виключення впливу ЧСС на тимчасові параметри проводили їх корекцію по RR.

В час суточного моніторингу ЕКГ визначали кількість і тривалість епізодів депресії сегмента ST.

Вегетативний статус вивчали з допомогою варіабельності серцевого ритму (BCP) з використанням комп'ютерної системи для моніторингу ЕКГ CardioSens (фірма CDS, 2002, Україна). Дослідження проводили через 1,5—2 год після прийому їжі в спокійній затемненій кімнаті в тимчасовому інтервалі від 9 до 12 год. Перед реєстрацією відводили період для адаптації на протяженні 15 хв. Показателі реєстрували в положенні пацієнта лежачи на спині на протяженні 5 хв.

Визначали наступні параметри:

- 1) LF — низькочастотні коливання (low frequency), мс²;
- 2) HF — високочастотні коливання (high frequency), мс²;
- 3) співвідношення LF/HF;
- 4) TP — загальна потужність спектра, мс².

Згідно рандомізаційної схеми, доповненої до базисної терапії, до якої входила β-адреноблокатори, діуретики, антиагрегантні засоби, статини, за потреби — серцеві глікозиди, нітрати, кожен парний пацієнт прийняв «Тридуктан-МВ» (триметазидин) (I група — 25 хворих); кожен непарний пацієнт отримав тільки базисну терапію (II група — 25 хворих).

Період спостереження становив 6 міс. Пацієнти були обстежені в межах трьох візитів: скринінг, 1 мес ± 3 дні і 6 мес ± 15 днів.

Нормальність розподілу чисельного масиву даних визначали за допомогою показників асиметрії (As) і ексцесу (Ex), а також їх середніх квадратичних відхилень δAs, δEx. Перевірку гіпотези про рівність середніх величин двох груп проводили за допомогою двохвибіркового t-критерію Стюдента. При перевірці статистичної гіпотези про рівність середніх в динаміці спостереження, застосували одновибірковий t-критерій Стюдента. Оцінку відмінностей між групами частот появи ознак в групах проводили методом Пуассона. Дані представлені в вигляді $M \pm m$, де M — середня величина, m — стандартна помилка середньої величини. Розрахунки проводили за допомогою пакету прикладної програми Statistica 6.0 (StatSoft. Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕННЯ

Аналіз показників 6-хвилинного тесту показав, що застосування «Тридуктану-МВ» в час 1 мес на фоні базисної терапії не призвело до помітної динаміки толерантності до фізичної навантаження і величини фракції викиду ЛЖ у боль-

Таблиця 1. Динаміка толерантності к фізическим нагрукам (тест с 6-минутной ходьбой), м

Период исследования	I группа (n = 25)	II группа (n = 25)	P
Скрининг	336,2 ± 12,4	324,6 ± 20,7	> 0,05
1 мес	346,7 ± 16,2	335,2 ± 22,3	> 0,05
6 мес	405,1 ± 19,6 *	345,5 ± 20,4	< 0,05

Примечание. * Здесь и в табл. 2—6: различия с данными, полученными во время скрининга, достоверны (P < 0,05).

Таблиця 2. Динаміка фракции выброса левого желудочка, %

Период исследования	I группа (n = 25)	II группа (n = 25)	P
Скрининг	36,4 ± 2,7	35,8 ± 3,0	> 0,05
1 мес	36,9 ± 3,2	37,1 ± 3,5	> 0,05
6 мес	44,2 ± 2,8 *	36,0 ± 2,6	< 0,05

Таблиця 3. Динаміка суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST (мониторирование ЭКГ)

Период исследования	I группа (n = 25)	II группа (n = 25)	P
Скрининг	10,6 ± 2,3	9,9 ± 2,7	> 0,05
1 мес	5,5 ± 1,1 *	9,5 ± 1,6	< 0,05
6 мес	6,0 ± 0,9 *	10,0 ± 1,2	< 0,05

Таблиця 4. Динаміка продолжительности эпизодов депрессии сегмента ST (мониторирование ЭКГ), с

Период исследования	I группа (n = 25)	II группа (n = 25)	P
Скрининг	136,9 ± 25,9*	202,3 ± 32,9	< 0,05
1 мес	139,5 ± 24,7 *	217,6 ± 29,5	< 0,05
6 мес	139,5 ± 24,7 *	217,6 ± 29,5	< 0,05

Таблиця 5. Динаміка величины «общей мощности» спектра ВСР, мс²

Период исследования	I группа (n = 25)	II группа (n = 25)	P
Скрининг	0,031 ± 0,001	0,029 ± 0,001	> 0,05
1 мес	0,080 ± 0,002	0,082 ± 0,002	> 0,05
6 мес	0,210 ± 0,089 *	0,050 ± 0,008	< 0,05

ных с коронарогенной ХСН (табл. 1, 2). Не изменились эти показатели и в референтной группе.

В группе больных, принимавших «Тридуктан-МВ», к окончанию 1-го месяца исследования определялось достоверное снижение суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST (на 48,1%, при P < 0,05) и их продолжительности (на 34,8%, при P < 0,05) (табл. 3 и 4).

У пациентов, вошедших в референтную группу, указанные параметры через 1 мес лечения не изменились. Частота эпизодов ишемии миокарда в контрольной группе на 42,1% (P < 0,05) превышала аналогичный показатель в группе пациентов, принимавших «Тридуктан-МВ» (см. табл. 3). В референтной группе эпизоды депрессии сегмента ST были более продолжительными (на 47,8%, P < 0,05) (см. табл. 4).

Несмотря на динамику параметров, характеризующих ишемию миокарда, к окончанию 1 мес лечения не выявлено значимых изменений «общей мощности» спектра ВСР (табл. 5) и величины отношения LF/HF (табл. 6).

У пациентов, принимавших на протяжении 6 мес «Тридуктан-МВ», выявлено достоверное увеличение 6-минутной дистанции на 68,9 м (39,8%, P < 0,05) в сравнении с исходными значениями (см. табл. 1). Этот параметр на 14,7% превышал таковой в референтной группе (P < 0,05).

При анализе показателей гемодинамики в I группе больных выявлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ через 6 мес лечения в сравнении с исходными значениями (на 17,6%, при P < 0,05) и в отношении к контрольной группе (на 18,6%, P < 0,05) (см. табл. 2). На фоне базисной терапии на протяжении 6 мес значимых изменений сократительной способности миокарда не выявлено.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне приема «Тридуктана-МВ» в течение полугода сохранялся антиишемический эффект препарата (см. табл. 3 и 4) в сравнении с днем скрининга и по отношению к контрольной группе. 6-месячный прием «Тридуктана-МВ» сопровождался достоверной положительной динамикой величины «общей мощности» спектра ВСР и величины соотношения LF/HF (см. табл. 5 и 6), чего не наблюдалось во II группе.

Анализ 6-месячной эффективности Тридуктана-МВ показал, что в I группе достоверно чаще наблюдалась положительная динамика ФК и снижение количества эпизодов ишемии миокарда (табл. 7).

Результаты исследования показали, что у 4 (16%) пациентов, несмотря на проводимую базисную

Таблиця 6. Динаміка величины отношения LF/HF

Период исследования	I группа (n = 25)	II группа (n = 25)	P
Скрининг	0,025 ± 0,006	0,024 ± 0,008	> 0,05
1 мес	0,030 ± 0,008	0,026 ± 0,005	> 0,05
6 мес	0,104 ± 0,036 *	0,020 ± 0,005	< 0,05

Таблиця 7. Ефективність застосування «Тридуктана-МВ» в течение 6 місяців

Параметр	I група (n = 25)	II група (n = 25)	P
Уменьшение ФК (НУНА)	18 (72%)	12 (48%)	> 0,05
Отсутствие динамики ФК (НУНА)	3 (12%)	10 (40%)	< 0,05
Увеличение ФК (НУНА)	4 (16%)	3 (12%)	> 0,05
Снижение ФВ ЛЖ	4 (16%)	3 (12%)	> 0,05
Количество эпизодов ишемии миокарда не изменилось	6 (24%)	15 (60%)	< 0,05
Нет увеличения «общей мощности» ВСП	4 (16%)	3 (12%)	> 0,05

терапию с применением «Тридуктана-МВ», наблюдалось дальнейшее прогрессирование ХСН (увеличение ФК, дальнейшее снижение ФВ ЛЖ). У 6 (24%) больных из этой группы антиишемическая эффективность терапии не отмечена.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности триметазидина в комплексном лечении ХСН. Назначение «Тридуктана-МВ» больным с коронарогенной сердечной недостаточностью способствовало улучшению клинико-гемодинамических показателей и антиишемической эффективности лечения, что согласуется с данными других авторов. Необходимо отметить, что показатель насосной функции ЛЖ не претерпели существенных изменений через 1 мес лечения, несмотря на достоверное снижение эпизодов и продолжительности депрессии сегмента ST на фоне применения триметазидина. Только через полгода в группе пациентов, принимавших «Тридуктан-МВ», увеличение ФВ ЛЖ достигло критерия достоверности, несмотря на отсутствие дальнейшего уменьшения количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда. Улучшение сократительной способности ЛЖ ассоциировалось с восстановлением параметров ВСП (рост «общей мощности» спектра и величины отношения LF/HF). В то же время у части пациентов, несмотря на применение триметазидина на фоне стандартной терапии, происходило дальнейшее снижение толерантности к физической нагрузке и ФВ ЛЖ. Одним из объяснений наших наблюдений могут служить экспериментальные исследования других авторов. Так, I. Tabbi-Anneni et al. (2003) продемонстрировал, что 12-недельное применение триметазидина у крыс с экспериментальной ХСН приводит к увеличению количества α - и β -адренергических рецепторов на клетках миокарда (феномен ресенситизации), в состав интрацеллюлярной части

которых входят фосфолипиды. A. Grynberg et al. (1997) показали способность триметазидина активизировать обмен фосфолипидов в плазматических мембранах кардиомиоцитов. Можно предположить, что именно через активацию фосфолипидного обмена, триметазидин может увеличивать мембранную экспрессию адренорецепторов. Возможно также, что не увеличение насосной функции ЛЖ у части больных связано с нечувствительностью их β_1 -адренорецепторов к катехоламинам, что совпадает с частотой полиморфизма гена данного рецептора в исследуемой популяции.

ВЫВОДЫ

1. Триметазидин («Тридуктан-МВ®») может быть эффективным дополнением к стандартной терапии пациентов с коронарогенной ХСН.
2. Применение триметазидина в течение полугодия повышает толерантность к физической нагрузке (на 38,9%), улучшает насосную функцию ЛЖ (на 17,6%) при отсутствии изменений в контрольной группе.
3. По данным 24-часового мониторинга ЭКГ благоприятные эффекты триметазидина сопровождаются достоверным уменьшением количества эпизодов ишемии миокарда и их продолжительности уже через месяц применения препарата в отличие от группы пациентов, которым проводили только стандартное лечение.
4. Результаты суточного мониторинга ЭКГ свидетельствуют о том, что у пациентов с коронарогенной ХСН через 6 мес приема «Тридуктана-МВ» нормализовались параметры ВСП.
5. Связь клинической эффективности триметазидина с нормализацией параметров ВСП и улучшением сократительной способности ЛЖ возможно обусловлена восстановлением бета-адренорецепции вследствие модуляции фосфолипидного обмена плазматических мембран кардиомиоцитов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение. — К.: Четверта хвиля, 2004. — С. 560—572.
2. Куимов А.Д., Маянская С.Д., Лукша Е.Б. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка

сердца у больных ишемической болезнью сердца // Тер. архив. — 1999. — № 71, Т. 1. — С. 39—42.

3. Пархоменко А.Е., Брыль З.В., Иркин О.И. Применение антиоксиданта триметазидина (триметазидин) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда // Тер. архив. — 1996. — № 9, Т. 68. — С. 47—52.

4. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // Consilium-medicum. — 2002. — № 11, Т. 4.

5. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J.A.C.C.— 1999.— Vol. 33.— P. 2092—2197.
6. *Allibardi S., Chierchia S.L., Margonato V.* Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of postischemic rat hearts // *Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 543—549.
7. *Belardinelli R.* Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.*— 2000.— Vol. 19, suppl. 5.— P. V35—9.
8. *Bersin R., Volfe C., Kwaman N. et al.* Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloroacetate // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1994.— Vol. 23.— P. 1617—1624.
9. *Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyrallyev 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.— Vol. 48.— P. 413—422.
10. *Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al.* Insight into cytoprotection with metabolic agents // *Eur. Heart J. Supplements.*— 1999.— Vol. 1.— P. 40—48.
11. *Cristiana Vitale et al.* // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 25.— P. 1814—1821.
12. *Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al.* Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study // *Cardiovasc. Drugs and Therapy.*— 1990.— Vol. 4.— P. 853—860.
13. *Datta S., Das D., Engelman R. et al.* Enhanced myocardial protection by Nicotinic Acid, an antilipolytic compound: mechanism of action // *Basic Res. Cardiol.*— 1989.— Vol. 84.— P. 63—76.
14. *Demaison L., Fantini E., Sentex E. et al.* Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function // *Am. J. Cardiol.*— 1995.— Vol. 76.— P. 31B—37B.
15. *Detry J., Sellier P., Pennaforte S. et al.* Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1994.— Vol. 37.— P. 279—288.
16. *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.— Vol. 13.— P. 423—428.
17. *Diaz R., Paolasso E., Piegas L. et al.* Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial // *Circulation.*— 1998.— Vol. 98.— P. 2227—2234.
18. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals // *Eur. Heart J.*— 2000.— Vol. 21.— P. 1537—1546.
19. *Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. et al.* Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1992.— Vol. 33.— P. 486—491.
20. *Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al.* Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 1994.— Vol. 26.— P. 949—958.
21. *Fantini E., Athias P., Demaison L. et al.* Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat // *Fundam. Clin. Pharmacol.*— 1997.— Vol. 11.— P. 427—439.
22. *Fath-Ordoubadi F., Beatt K.* Glucose-Insulin-Potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials // *Circulation.*— 1997.— Vol. 96.— P. 1152—1156.
23. Free radicals, reperfusion and myocardial infarction therapy: European Myocardial Infarction Project — Free Radicals pilot study // *Eur. Heart J.*— 1993.— Vol. 14, suppl. G.— P. 48—51.
24. *Guarnieri C., Muscari C.* Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium // *Pharmacology.*— 1993.— Vol. 46.— P. 324—331.
25. *Hansford R., Cohen I.* Relative importance of pyruvate dehydrogenase interconversion and feedback inhibition in the effect of fatty acids on pyruvate oxidation by rat heart mitochondria // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1978.— Vol. 191.— P. 65—81.
26. *Hiceto S., Scrutinio D., Bruzzi P. et al.* Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine Ecocardiografia Digitizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1995.— Vol. 26.— P. 380—387.
27. *Kantor P., Lucien A., Kozak R. et al.* 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 // *Circulation Res.*— 2000.— Vol. 17.— P. 580—588.
28. *Kober G., Buck T., Sievert H. et al.* Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine // *Eur. Heart J.*— 1992, Aug.— Vol. 13.— P. 1109—1115.
29. *Kozakiewicz K., Petelenz T., Chruciel T.L.* Effectiveness of trimetazidine in patients with hypertension and the symptoms of coronary disease // *Pol. Tyg. Lek.*— Vol. 47 (27-28).— P. 594—596.
30. *Levy S.* Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.*— Vol. 76.— P. 12—16.
31. *Lopaschuk G., Belke D., Gamble J. et al.* Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1994.— Vol. 1213.— P. 263—276.
32. *Lopaschuk G., Wambolt R., Barr L.* An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts // *J. Pharm. Exp. Therap.*— 1993.— Vol. 264.— P. 135—144.
33. *Lopaschuk G.* Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischemic heart disease // *Eur. Heart J. Supplements.*— 1999.— Vol. 1.— P. 32—39.
34. *Malmberg K., Ryden L., Hamsten A. et al.* Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI study group // *Eur. Heart J.*— 1996.— Vol. 17.— P. 1337—1344.
35. *McComack J., Barr R., Wolff A. et al.* Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic and reperfused ischemic rat hearts // *Circulation.*— 1996.— Vol. 93.— P. 135—142.
36. *McVeigh J., Lopaschuk G.* Dichloroacetate stimulation of glucose oxidation improves recovery of ischemic rat hearts // *Am. J. Physiol.*— 1990.— Vol. 29.— P. 1079—1085.
37. *Meehan A., Higgins A.* Oleate plus oxfenicine improves functional recovery assessed by an intraventricular balloon, in ischemic reperfused rat hearts // *Ann. NY. Acad. Sci.*— 1994.— Vol. 723.— P. 343—344.
38. *Meneveau N., Khalife K., Louis J. et al.* Free radicals, thrombolytic therapy and myocardial infarction: results of the EMIP-FR angiography substudy // *Eur. Heart J.*— 1997.— Vol. 18.— P. 171.
39. *Michaelides A., Spiropoulos K., Dimopoulos K. et al.* Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina // *Clin. Drug Invest.*— 1997.— Vol. 13.— P. 116—122.
40. *Michaelides A., Vyssoulis G., Bonoris P. et al.* Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Cur. Ther. Res.*— 1989.— Vol. 3.

41. Neely J., Morgan H. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle // *Ann. Rev. Physiol.*— 1974.— Vol. 36.— P. 413.
42. Oliver M., Opie I. Effect of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias // *Lancet.*— 1994.— Vol. 343.— P.155—158.
43. Opie L., King L. Glucose and glycogen utilization in myocardial ischemia change in metabolism and consequence for myocyte // *Mol. Cell. Biochem.*— 1998.— Vol. 180.— P. 3—26.
44. Ozdemir R., Tuncer C., Aladag M. et al. Effect of trimetazidine on late potentials after acute myocardial infarction // *J Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1999.— Vol. 13.— P. 145—149.
45. Papadopoulos C.L., Kanonidis I.E., Kotridis P.S. et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*— 1996.— Vol. 55.— P. 137—142.
46. Pericle Di Napoli et al. // *Heart.*— 2005.— Vol. 91.— P. 161—165.
47. Rackley C., Russel R., Rogers W. et al. Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction // *Am. Heart. J.*— 1981.— Vol. 102.— P. 1038—1049.
48. Russel R., Mommessin J., Taegtmeyer H. Propionyl-L-carnitine improvement in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate // *Am. J. Physiol.*— 1995.— Vol. 268.— P. 441—447.
49. Sellier P., Kantor P., Audouin P., Payen B. et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol. 33.— P. 205—207.
50. Sentex E., Sergiel J., Lucien A. et al. Trimetazidine increase phospholipid turnover in ventricular myocyte // *Mol. Cell. Biochem.*— 1997.— P. 153—162.
51. Sodi-Pallares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*— 1962.— Vol. 9.— P. 166—181.
52. Stanley W., Lopaschuk G., Hall J. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions // *Cardiovasc. Res.*— 1997.— Vol. 33.— P. 243—257.
53. Steapole P. The pharmacology of dichloroacetate // *Metabolism.*— 1989.— Vol. 38 — P. 1184—1144.
54. Steg P.G., Grollier G., Gally P. et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*— 2001.— Vol. 77.— P. 263—273.
55. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska NI. et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine in combination with a conventional antianginal drug in patients with stable effort angina // *Diagn. Treat. Cardiol.*— 1997.— Vol. 4.— P. 237—247.
56. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1 // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*— 1999.— Vol. 13.— P. 217—222.
57. Tateno M., Tamaki N., Yukihiro M. et al. Assessment of fatty acid uptake in ischemic heart disease without myocardial infarction // *N. Nucl. Med.*— 1996.— Vol. 37.— P. 1981—1985.
58. Teo K., Yusuf S., Furberg D. et al. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction // *JAMA.*— 1993.— Vol. 270.— P. 1589—1595.
59. Tunerir 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.— Vol. 68.— P. 2173—2176.
60. Ulgen 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.— Vol. 77.— P. 255—262.
61. Vedrinne J.M., Vedrinne C., Bompard D. et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine // *Anesth. Analg.*— 1996.— Vol. 82.— P. 712—718.
62. Wierzbicki P., Cwetsch A., Fijakowski P. et al. Influence of trimetazidine on echocardiography parameters and free radical stress index in coronary artery disease and end-stage renal failure patients treated by hemodialysis: preliminary communication // *Pol. Arch. Med. Wewn.*— 1999.— Vol. 102.— P. 589—594.
63. Williams F., Tanda M., Kus M. et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits // *J. Cardiovasc. Pharm.*— 1993.— Vol. 22.— P. 828—833.

КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЗМУ МІОКАРДА: ГЛУХИЙ КУТ ЧИ ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ?

С.М. Пивовар, Ю.С. Рудик

Наведено дані літератури щодо можливості застосування лікарських засобів метаболічної дії при ішемічній хворобі серця. Приведено результати власних досліджень. Продемонстровано, що 6-місячне застосування триметазидину підвищує толерантність до фізичного навантаження (на 38,9%), покращує насосну функцію лівого шлуночка (на 17,6%) та параметри варіабельності серцевого ритму. Зроблено припущення, що дія триметазидину можливо зумовлена відновленням бета-адренорецепції внаслідок модуляції фосфоліпідного обміну плазматичних мембран кардіоміоцитів.

MYOCARDIAL METABOLISM CORRECTION: IS IT A BLIND CORNER OR AN UPCOMING TREND IN THE CLINICAL PHARMACOLOGY?

S.M. Pyvovar, Yu.S. Rudyk

The literature data have been presented as regards the possibilities of the use of medicinal agents with metabolic effects at the ischemic heart disease. The results of own investigations have been presented. It has been demonstrated that 6-months administration of trimetazidine resulted in the increase of exercise tolerance (by 38,9%), improvement of the left ventricular pump function (by 17,6%) and heart rate variability parameters. The hypothesis has been made about the possible reasons of such trimetazidine effects: they might be the result of beta-adrenoreception renovation due to modulation of phospholipids exchange of cardiomyocytic plasmolemma.