

А.С. Бушмелев

ТРИМЕТАЗИДИН И ЖИЗНЕСПОСОБНЫЙ МИОКАРД

Кировская областная клиническая больница

К жизнеспособному миокарду относят такие его состояния, как «оглушение» и гибернация. В последнее время активно дискутируется вопрос о роли феномена no-reflow (невозобновление кровотока) и влиянии метаболической адаптации к ишемии (прекондиционирование) на вышеуказанные «особые» состояния миокарда.

В 1982 году Braunwald & Kloner объяснили феномен задержки восстановления сократимости миокарда после кратковременной ишемии с позиции состояния «оглушенности» и доказали его состоятельность в практической кардиологии [1]. По определению Bolli R., «оглушенность» миокарда - это нарушение механической функции миокарда, сохраняющееся после восстановления перфузии, несмотря на отсутствие необратимых изменений и полное или почти полное восстановление кровотока [2]. Это а) временное, полностью обратимое нарушение при условии, что имеется достаточно времени для восстановления, б) это мягкое, сублетальное повреждение, в) при этом сохраняется нормальный или почти нормальный кровоток, но имеется «несоответствие» кровотока и функции, то есть «нормальный» кровоток и сниженная функция. Надо особо отметить, что Braunwald E. считает, что характерной особенностью «оглушенного» миокарда является диастолическая дисфункция [1].

С 1980 по 1986 год в практическую кардиологию входит феномен гибернации миокарда, описанный Rahimtoola S.H. [3]. В 1986 году Braunwald & Rutherford поддержали концепцию гибернации миокарда [4]. По определению Rahimtoola S.H. гибернация миокарда - это нарушение локальной сократимости миокарда и функции левого желудочка, возникающее под действием выраженного и продолжительного снижения коронарного кровотока. Настоящее определение подразумевает, что гибернация представляет: а) обратимое хроническое состояние при условии дальнейшего восстановления кровотока или снижения потребности миокарда в кислороде (в случае хронической перегрузки ЛЖ), б) характерно для жизнеспособного миокарда, обладающего остаточной сократимостью и коронарным резервом. Иными словами, отличительной чертой этого состояния является «соответствие» между сниженным кровотоком и сниженной функцией [5]. Гибернация встречается у 40-50% больных ИБС с фракцией выброса левого желудочка менее 30% [6]; у 75% больных с нестабильной стенокардией и только у 28% больных со стабильной стенокардией [7]. Гибернация может носить острый, подострый и хронический характер [8].

Феномен no-reflow был описан в 1966 г., когда в эксперименте было показано снижение коронарного кровотока без признаков обструкции сосудов. Данное явление можно определить как неадекватную перфузию миокарда без ангиографических проявлений механического препятствия прохождения сосудов [9]. В практической кардиологии данный феномен стал выявляться при проведении интервенционного лечения ИБС. Приводятся разноречивые данные встречаемости no-reflow при различных манипуляциях: от 30% и выше при успешном лизировании тромба [10] до 0,6-2,0% при проведении аутовенозного АКШ, баллонной ангиопластики и стентирования [9]. В механизме развития предполагают участие следующие факторы: увеличение объема клеток эндотелия с сужением и/или окклюзией микрососудов, нарушение реологии крови (образование микротромбов, локальная гиперпротеинемия, краевое стояние лейкоцитов), интрамуральное сдавление микрососудов с усугублением ишемии [11]. Существенным фактором развития данного феномена является выраженность постишемического повреждения миоцитов, нарушение образования макроэргических соединений с последующим снижением сократительной функции миокарда. Одним из вариантов исхода феномена no-reflow является «оглушение» [12] и/или гибернация миокарда [13].

Ишемическая метаболическая адаптация была открыта Murry с соавт. в 1986 году как повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с реперфузией. Было показано, что данная адаптация способствовала поддержанию уровня АТФ и задерживала появление некроза при последующей экспериментальной летальной ишемии, что привело к уменьшению зоны инфаркта на 75% по сравнению с контролем [14]. Данный феномен появляется сразу, но исчезает через 1-2 часа - «классический вариант» [15]. В 1993 году Yellon с соавт. было описано явление «второго окна» ишемической метаболической адаптации, которое характеризовалось замедленной, менее мощной, но более длительной (до 72 часов) фазой защиты, возникающей через 12-24 часа после адаптационного воздействия [16]. Полагают, что механизм ишемической адаптации запускается после ишемии под действием аденозина и связан с изменением активности митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов [17]. Не совсем ясно, как функция этих каналов связана с феноменом preconditioning. Считается, что эти процессы направлены на поддержание уровня макроэргических соединений с сохранением объема митохондрий. Явление preconditioning объясняет такой клинический феномен, как «разминка», заключающийся в постепенном уменьшении ангинозных болей в течение дня или после физической нагрузки. Есть данные, свидетельствующие о том, что в основе «разминки» лежит быстрая метаболическая адаптация [18]. Нестабильная стенокардия, развивающаяся в период за 24-48 часов до последующего инфаркта миокарда, является более благоприятным фактором для исхода ИБС, чем ее отсутствие. Это время соответствует замедленной фазе защитной реакции миокарда [19]. Теоретически, повторные эпизоды ишемии миокарда, могут привести к состоянию «оглушения» и/или гибернации. Явление «preconditioning» может уменьшить это влияние.

К недавно описанным ишемическим синдромам, встречающимся у больных с тяжелой формой ИБС, L.H. Opie относит

и сочетанный постинфарктный ишемический синдром; это ситуация, когда в миокарде наряду с некрозом и непораженным миокардом одновременно существуют участки «оглушенного» и «уснувшего» миокарда, а также сегменты, миокард которых находится в состоянии «прекондиционирования», которое препятствует не только прогрессированию ишемии, но и трансформации «оглушения» в «гибернацию». Постинфарктное ремоделирование и дисфункция левого желудочка являются составной частью данного синдрома [20].

Наиболее распространенным методом для определения «оглушения» и гибернации является стресс-эхокардиография с низкими дозами добутина, дипиридамола (или их сочетание). Данный тест не позволяет дифференцировать «оглушение» или гибернацию, а помогает определить наличие суммы данных состояний, основной характеристикой которых является жизнеспособность. Поэтому говорят о жизнеспособном миокарде (потенциально жизнеспособном миокарде), улучшающем или восстанавливающим свою функцию при определенных обстоятельствах. Диагностическая эффективность данных методик является довольно высокой и сравнимой с использованием позитронно-эмиссионной томографии или повторными результатами ультразвукового обследования после адекватной реваскуляризации. Одним из недостатков стресс-эхокардиографии в выявлении жизнеспособного миокарда является факт влияния на гемодинамику, даже при использовании стресс-агентов в низких дозах (по выхождению ЧСС и АД), что обуславливает увеличение потребления кислорода (к примеру, возможность провокации ишемии при использовании дипиридамола в сверхнизких дозах - наблюдение автора). Другим недостатком является феномен «привязки» (tethering), который заключается в том, что нежизнеспособные сегменты начинают пассивно перемещаться вслед за улучшающими свою сократимость на фоне стресс-агента активными сегментами, имитируя тем самым улучшение сократимости и осложняя интерпретацию данных [21].

Вероятно, впервые влияние триметазидина на жизнеспособный миокард показал Ciavolella с соавт. в 1998 году. Радиоизотопным методом он выявил, что у больных в постинфарктном периоде однократный прием 60 мг триметазидина увеличивал площадь поглощения $Tc-99m$ в левом желудочке при проведении повторной сцинтиграфии. Автор связал данный эффект с улучшением метаболических процессов в гибернирующем миокарде на фоне триметазидина [22].

Нами также было исследовано влияние триметазидина на жизнеспособный миокард у 13 пациентов с Q-инфарктом миокарда в анамнезе. Сравнялись эхокардиографические показатели сегментарного нарушения сократимости левого желудочка на фоне однократного перорального приема 60 мг триметазидина до оперативного лечения ИБС (АКШ, МКШ) и после операции через 3-6 месяцев на безмедикаментозном фоне. Были определены диагностические характеристики острого триметазидинового теста в отношении потенциально жизнеспособного миокарда по сравнению с реваскуляризацией: чувствительность составила 80%, специфичность 93%, предсказательная ценность положительного результата 93%, предсказательная ценность отрицательного результата 80%, диагностическая точность 86% [23].

C. Lu с соавт. при проведении стресс-Эхо-КГ с добутином показал уменьшение индекса нарушения локальной сократимости как в покое, так и на нагрузке по сравнению с плацебо на фоне 15-ти дневного стандартного лечения триметазидином (60 мг/сут) у больных с ИБС [24]. Улучшение эхокардиографических параметров в покое авторы связали с воздействием препарата на жизнеспособный миокард.

Бузиашвили Ю.И. с соавт. была проведена оценка возможности лечения гибернирующего миокарда с помощью триметазидина (60 мг/сут) на фоне традиционной антиангинальной терапии. Испытуемым проводилась стресс-Эхо-КГ с добутином и эхокардиография покоя исходно и на фоне лечения. Было отмечено улучшение глобальной и региональной сократимости левого желудочка, отмечалась тенденция к снижению объемов левого желудочка в покое. На фоне стандартного лечения триметазидином улучшение сегментарной сократимости происходило преимущественно за счет восстановления функций сегментов с обратной асинергией (выявленных при стресс-Эхо-КГ с добутином). При этом улучшение сократимости до нормокинезии на фоне триметазидина отмечено в 81,5% сегментах с обратимой дисфункцией [25].

Ю

Триметазидин разработан в исследовательском институте Servier в 1977 г. как клеточный антиишемический агент. Препарат быстро всасывается после перорального приема ($T_{max} = 1,8 \pm 0,72$ часа), период полувыведения относительно короткий ($T_{1/2} = 6,0 \pm 1,4$ часа). При стандартном назначении (по 20 мг через 8 часов) быстро достигается состояние равновесия и остается стабильным на весь период назначения. Более 80% (триметазидин и метаболиты) выводится с мочой, причем 62% в неизменном состоянии. При одновременном нахождении триметазидина с дигоксином или теofilлином фармакологического взаимодействия не определялось. LD_{50} при внутривенном введении составляет дозу, в 70-120 раз превышающую терапевтическую (60 мг/сут), при пероральном назначении - превышает ее в 1600 раз. В клинической практике препарат применяется с 1980 года и на сегодняшний момент не известно случаев лекарственной несовместимости [26]. Триметазидин влияет на ключевые процессы, возникающие в клетке при ишемии путем ингибирования окисления жирных кислот вследствие селективного угнетения «длинноцепочечной» 3-кетотиацилКоА-тиолазы [27] и сдвига метаболизма в сторону активации окисления глюкозы, что способствует сохранению энергетического пула клетки, уменьшению acidosis, нормализации электролитных нарушений. То есть эффект этого препарата связан с изменением основного энергетического субстрата, благодаря чему при драматично сниженном поступлении кислорода на фоне триметазидина синтезируется большее количество АТФ. Так же получены интересные экспериментальные данные о прямом Р-адреносенсибилизирующем действии триметазидина на гладкую мускулатуру [28].

В экспериментальных испытаниях на животных (2 мг/кг в/в) и пациентах (1 мг/кг в/в) доказано отсутствие влияния триметазидина на параметры гемодинамики (АД, ЧСС, сердечный индекс, легочное давление, левожелудочковое давление, давление диастолического заполнения ЛЖ, системное и легочное сосудистое сопротивление), а также коронарный кровоток и его сопротивление [29,30,31]. В клинических испытаниях на больных ИБС также доказано отсутствие влияния однократно принятой дозы 60 мг ТМЗ на параметры АД, ЧСС [32].

Поэтому триметазидин нельзя рассматривать в качестве истинного стресс-агента для выявления жизнеспособности, даже при назначении однократно высоких доз, так как он селективно улучшает сократимость только в «проблемном» миокарде [33] за счет увеличения образования АТФ. Таким образом, имеются «точки приложения» при наличии гибернирующего миокарда: улучшение сократимости при снижении потребности миокарда в кислороде (см. определение). Одной из важных характеристик «оглушенного» миокарда является диастолическая дисфункция. Учитывая, что в норме миокард в большей степени кровоснабжается в диастолу, когда интрамуральное давление на сосуды минимальное, то нарушение диастолической функции приводит к постоянному давлению на микрососуды извне с нарушением перфузии и ишемией соответствующего региона. Таким образом, и при данной ситуации применение триметазидина обеспечивает более благоприятные условия существования миокарда (тем более, исходя из определения «оглушенности», это мягкое, сублетальное повреждение). При феномене *post-flow* использование триметазидина также может быть актуальным вследствие того, что одним из вариантов исхода феномена является «оглушение» [12] и/или гибернация миокарда [13]. Кроме того, в механизме развития данного явления имеет место быть ишемия из-за сужения и/или окклюзии микрососудов (вследствие увеличения объема клеточек эндотелия, интрамурального сдавления мик

рососудов, нарушения реологии крови), то есть и здесь возможен реальный положительный эффект триметазидина. Что касается влияния триметазидина на феномен метаболической адаптации, то литературных данных на этот счет пока нет. Не исключено, что, уменьшая «ишемическую напряженность» миокарда, препарат, при определенных условиях, способен уменьшить эффект преколонизирования. Но эта теория требует соответствующего экспериментального подтверждения.

Нами также выявлено положительное влияние однократного перорального приема 60 мг триметазидина на сочетанный постинфарктный ишемический синдром и патологическую нагрузочную реакцию левого желудочка у больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда. Данный феномен заключался в улучшении функционально-геометрических характеристик пораженной камеры как в покое, так и при нагрузке [34].

Не изменяя параметров гемодинамики и не влияя на коронарные сосуды, препарат даже в высоких дозах, в отличие от истинных стресс-агентов, не может спровоцировать ишемию миокарда. Улучшая сократимость жизнеспособного миокарда и не влияя на непораженный миокард, проба с однократным пероральным приемом триметазидина лишена такого явления, как феномен «при вязки» (tethering), что повышает диагностическую эффективность теста в отношении определения потенциально жизнеспособного миокарда. Надо учитывать неомогенность как «оглушенного», так и гибернирующего миокарда. В первом случае это диапазон состояний от легких эпизодов с быстрым восстановлением до феномена «хронической оглушенности» или «тяжелого повреждения (mained)» миокарда [20]. Во втором - явление острой, подострой и хронической гибернации [8]. Отличительной чертой хронического оглушения и хронической гибернации является длительное время восстановления после реваскуляризации (вплоть до года) и, наоборот, для восстановления «легких» форм требуется значительно меньше времени. Логично предположить, учитывая механизм действия триметазидина, что данный препарат будет улучшать сократимость, прежде всего в случае «легких» форм жизнеспособного миокарда и уменьшать сроки восстановления «тяжелых» форм. Это имеет большое практическое значение. Так, к примеру, наличие «легких» форм потенциально жизнеспособного миокарда способно увеличить глобальную сократимость левого желудочка в ранний послеоперационный период из-за быстрого его включения в сократительный процесс и тем самым улучшить дальнейший прогноз. И, наоборот, от отсутствия «легких» форм будет свидетельствовать о том, что потребуются длительное время для включения в процесс «тяжелых» форм потенциально жизнеспособного миокарда, что потребует назначения адекватной терапии в послеоперационный период и вносит соответствующие коррективы в послеоперационный прогноз. Таким образом, при применении триметазидина у больных ИБС вполне оправдано как с лечебной, так и с диагностической целью для выявления более легких форм жизнеспособного миокарда.

Список литературы

1. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-1149.
2. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation*. 1990; 82:723-738.
3. Rahimtoola S.H. Consensus Development Conference on coronary Artery Bypass Surgery, Medical and Scientific Aspects. NIH, December 3-5, 1990. In: Frye R.L., Frommer P.L., eds. *Circulation*. 1982;65(suppl II): 111- 129.
4. Braunwald E., Rutherford J. D. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1467-1470.
5. Rahimtoola S.H. Coronary bypass surgery for chronic angina- 1981: a perspective. *Circulation*. 1982;65:225-241.
6. Al-Mohammad A., Mahy I.R., Norton M.Y., et al. Prevalence of hibernating myocardium in patients with severely impaired ischemic left ventricles. *Heart*. 1998;80:559-564.
7. Carlson E.B., Cowley M.G., Wolfgang T.C., Vetrovec G. W. Acute changes in global and regional left ventricular function after successful coronary angioplasty: comparative results in stable and unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1262-1269.
8. Rahimtoola S.H. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium. *Am J Cardiol*. 1995;75:16E-22E.
9. Eleckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanism and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-739.
10. Ito H., Tomooka T., Sakai N., et al. Lack myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:1699-1705.
11. Kloner R.A., Shook T., Pruzkleuk K, et al. Previous angina in hospital outcome in TIMI-4: a clinical correlate to preconditioning. *Circulation*. 1995;91:37-47.
12. Kloner R.A. Does reperfusion exist in human? *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:537-545.
13. Сидоренко Г.И., Островский Ю.П. Феномен «не возобновления кровотока» (no-reflow) и его клиническое значение. *Кардиология* 2002;5:74-80.
14. Muzzy C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-1136.
15. Li Y.W., Whittaker P., Kloner R.A. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am. Heart J* 1992;123:346-353.
16. Yellon D.M., Baxter G.F. A «second window of protection» or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:1023-1034.
17. Liu Y., Sato T., O'Rourke B., Marban E. Mitochondrial ATP dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection. *Circulation*. 1998;97:2463- 2469.
18. Okazaki Y., Kodama K., Sato H., et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1597-1604.
19. Kloner R.A., Shook T., Antman E.M., et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation*. 1998;97:1042-1045.
20. Boden W.E. «Maimed myocardium»: incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction. In: Yellon D.M., Rahimtoola S.H., Opie L.H., eds. *New ischemic Syndromes*. New York, NY: Lippincott-Raven;1997:137-157.

21. *Urheim S., Edvardsen T., Torp H., et al.* Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102:1158-1164.
22. *Ciavolella M., Greco C., Tavoralo R., Tanzilli G., Scopinaro F., Campa P.P.* Acute oral trimetazidine administration increases resting technetium 99m sestamibi uptake in hibernating myocardium *J.Nucl. Cardiol.* 1998;5(2):128-133.
23. *Бушмелев А.С., Тарловекая Е.И., Ануфриева Е.Н., Попцова О.М. и соавт.* Острый лекарственный тест с триметазидином применим для диагностики потенциально жизнеспособного миокарда. Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине. «Анигдоп-2001»; тезисы докладов: стр. 60.
24. *Lit C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S.L.* Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease *The Am J Of Cardiol.* 1998;82:898-901.
25. *Буцашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К., Асымбекова Э.У. и соавт.* Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ИБС. *Кардиология* 1999;6:33-38.
26. *Haapey C., Clauser P., et all.* Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev.* 1990;6(4):292-312.
27. *Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D.* 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;86:580-588.
28. *Сизова Е.Н., Цыркин В.И., Подтетенев А.Д., Братчикова Т. В. и соавт.* Способность триметазидина (предуктала) и милдроната оказывать прямое Р-адреносенсибилизирующее действие на гладкие мышцы. Сообщение 2. Российский кардиологический журнал 2002;2:50-56.
29. *Timour Q., Goupit P., Lang G., Durr F., et all.* Anti anginal effects of trimetazidine: mechanisms. 10th International Congress on Pharmacology, Sydney, Australia, August 23-28, 1987, abs, p. 648.
30. *Takenaka F., Sacanashi M., Watanabe A.* Effects of trimetazidine on coronary circulation and myocardial metabolism in the dog (in Japanese). *Pharmacometrics (Tokyo)* 1976;11:429-35.
31. *Sellier P., Maurice P.* Recherche des effets hemodynamiques de la trimetazidine en administration unique chez 1 homme. *Therapie* 1987;42:245-6.
32. *Sellier P., Audouin P., Payen B., Corona P., et all.* Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:205-207.
33. *Renaud J.F.* Internal pH, Na⁺ and Ca⁺⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis *Cardiovasc DrugTher.* 1988;1:677-86.
34. *Бушмелев А.С., Ануфриева Е.Н., Тарловекая Е. И.* Влияние однократного перорального приема 60 мг триметазидина на сочетанный постинфарктный ишемический синдром и патологическую нагрузочную реакцию левого желудочка. *Клиническая фармакология и терапия* 2002;3:66-69.

Summary

TRIMETAZIDINE AND VIABLE MYOCARDIUM

A.S. Bushmclelev

The trimetazidine positively influences on potentially viable myocardium. This effect is shown both at standard use (60mg per day), and at the unitary accepted dose in 60mg. This phenomenon can be used both for medical and for the diagnostic purpose. The phenomenon "no-reflow" can generate myocardial "stunning" or/and hibernating myocardium (viable myocardium). In this situation trimetazidine can also have a positive effect. The positive effect of medication on combined postinfarction ischemic syndrome and pathological exercising reaction of the left ventricle is marked. The question of influence of trimetazidine on myocardial preconditioning remains unclear.

Key words: trimetazidine, potentially viable myocardium, myocardial «stunning», hibernating myocardium, phenomenon no-reflow, myocardial preconditioning, stress-echocardiography.