

Влияние триметазидина на состояние липидов мембран эритроцитов и размер зоны некроза при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда

Т.Ю. Реброва*, С.А. Афанасьев, В.А. Перчаткин, И.В. Максимов, В.А. Марков

Учреждение РАМН Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Trimetazidine effects on red blood cell membrane lipids and necrosis area size in thrombolytic therapy of myocardial infarction

T.Yu. Rebrova*, S.A. Afanasyev, V.A. Perchatkin, I.V. Maksimov, V.A. Markov

Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Centre, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences.

Цель. Оценить влияние антиишемического препарата триметазидина (Предуктала® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) на размер зоны некроза, перекисидацию липидов (ПОЛ) и фосфолипидный (ФЛ) состав мембран при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В исследование включены 79 больных ОИМ. Реканализация коронарных артерий достигалась внутривенным болюсным введением стрептазы (750 000 ЕД). Всем пациентам проводили терапию антикоагулянтами, дезагрегантами, β-адреноблокаторами, нитратами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента согласно принятым показаниям. Контрольную группу (ГК) составили 39 пациентов. 40 пациентам основной группы (ОГ) перед началом ТЛТ *per os* назначали триметазидин в дозе 40 мг, в дальнейшем в дозе 60 мг/сут. Выраженность ишемического поражения миокарда оценивали по QRS-индексу и активности общей креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови. Об интенсивности процессов ПОЛ судили по накоплению малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Процентное соотношение ФЛ в экстрактах мембран эритроцитов оценивали методом тонкослойной хроматографии.

Результаты. Назначение в реперфузионном периоде триметазидина (60 мг/сут. *per os*) сопровождалось достоверным в сравнении с ГК уменьшением количества ангинозных приступов, среднесуточной потребности в нитратах, степени реперфузионного повреждения миокарда и концентрации МДА в сыворотке крови. В мембранах эритроцитов пациентов ОГ было отмечено повышение в сравнении с ГК содержания фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и сфингомиелина, что указывает на способность триметазидина влиять на их обмен при реперфузии миокарда. Одновременное снижение содержания фосфатидилэтаноламина может происходить в результате его включения в процессы синтеза фосфатидилхолина и фосфатидилсерина, усиливающиеся под влиянием триметазидина.

Заключение. Лечение триметазидином больных ОИМ повышает эффективность ТЛТ в результате ограничения свободнорадикальных процессов и нормализации состава ФЛ клеточных мембран, что способствует сохранению жизнеспособности кардиомиоцитов и может существенно влиять на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая реперфузия, перекисное окисление липидов, фосфолипиды, триметазидин.

Aim. To assess the effects of an anti-ischemic medication trimetazidine on necrosis area size, lipid peroxidation (LPO) and membrane phospholipids in thrombolytic therapy (TLT) of acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. The study included 79 AMI patients. Coronary artery recanalisation was achieved by intravenous bolus administration of streptase (750 000 Units). All patients received anticoagulants, disaggregants, beta-adrenoblockers, nitrates, and ACE inhibitors, according to the relevant indications and contraindications. The control group (CG) included 39 patients. Before TLT, the main group (MG; n=40) was administered trimetazidine 40 mg/kg *per os*, followed by the dose of 60 mg/day. Myocardial ischemia severity was assessed by QRS-index and total creatine phosphokinase activity (CK) in plasma. LPO activity was assessed by serum levels of malonic dialdehyde (MDA). Phospholipid (PHL) profile of red blood cell membranes was measured by thin layer chromatography method.

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: Rebrova@cardio.tsu.ru

[Реброва Т.Ю. (*контактное лицо) — мл.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Афанасьев С.А. — руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Перчаткин В.А. — заведующий отделением реабилитации, Максимов И.В. — вед.н.с. отделения неотложной кардиологии, Марков В.А. — руководитель отделения неотложной кардиологии].

Results. Trimetazidine administration (60 pg/day per os) in reperfusion period was associated with significant decrease in anginal attack number, daily nitrate dose, reperfusion myocardial damage severity, and serum MDA concentration, comparing to the controls. In red blood cell membranes, concentrations of phosphatidyl choline, phosphatidyl serine and sphingomyelin were significantly higher in the MG than in the CG, which points to trimetazidine impact on these metabolites in myocardial reperfusion. Simultaneous reduction in phosphatidyl ethanolamine level could be due to its involvement in phosphatidyl choline and phosphatidyl serine synthesis, stimulated by trimetazidine.

Conclusion. Trimetazidine therapy in AMI patients increased TLT effectiveness, due to reduced LPO and cell membrane PL normalization, improved myocardiocyte viability and beneficial effects on post-MI myocardial remodeling.

Key words: Acute myocardial infarction, thrombolytic reperfusion, lipid peroxidation, phospholipids, trimetazidine.

В настоящее время уже не вызывает сомнения, что скорейшее открытие коронарной артерии (КА) имеет ключевое значение в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ). Изучение внутриклеточных реакций, которые развиваются при смене острой ишемии состоянием острой реперфузии, заставило обратить внимание исследователей не только на ишемическое, но и на реперфузионное повреждение миокарда [1,2]. Результаты экспериментальных и клинических исследований убедительно показали, что патогенез реперфузионного повреждения миокарда связан с энергодифицитом и избыточной активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1,2]. Эти процессы запускаются еще при ишемии и тесно взаимосвязаны, поскольку ингибирование каскадных реакций в дыхательной цепи, развивающееся в результате острой нехватки кислорода, является одним из факторов, запускающих процессы ПОЛ [2,3], а активация свободнорадикального окисления липидов в мембранах митохондрий, сопровождается нарушением синтеза макроэргов, что ведет к энергодифициту кардиомиоцитов (КМЦ) [2,4]. Этот факт, несомненно, необходимо учитывать при совершенствовании фармакологических подходов к лечению ОИМ. Одним из таких

подходов служит создание препаратов, способных восстанавливать энергетический метаболизм поврежденных КМЦ [5]. Препараты подобного действия условно выделяют в группу “метаболических”. Эффективность их использования и, в частности, триметазидина в терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ активно обсуждается в публикациях, посвященных экспериментальным и клиническим исследованиям [6,7].

Целью настоящей работы явилось исследование эффектов триметазидина (Предуктала® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) на степень повреждения миокарда, перекисидацию липидов и фосфолипидный состав плазматической мембраны при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) у больных ОИМ.

Материал и методы

В рандомизированное (методом конвертов), контролируемое исследование были включены 79 больных ОИМ. Краткая клиническая характеристика групп обследованных больных представлена в таблице 1. У всех пациентов эффективная реканализация КА достигалась в ходе ТЛТ путем внутривенного (в/в) болюсного введения стрептазы – 750 000 ЕД. Всем больным, включенным в исследование, проводили терапию антикоагулянтами, дезагре-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных больных ОИМ

Показатели	группы		p
	ГК	ОС	
Количество	39	40	
мужчины	72 %	68 %	0,88
Стаж ИБС (лет)	4,6±1,1	4,8±0,9	0,89
Возраст (лет)	56,04±8,84 (36 – 72)	55,94±9,31 (37 – 75)	0,89
Время от начала ИМ до начала проведения ТЛТ (ч)	3,6±0,9	3,3±0,8	0,80
Время от начала ИМ до наступления реперфузии (ч)	4,2±1,1	4,7±0,3	0,66
ИМ задней стенки ЛЖ	50 %	51 %	0,89
ИМ передней стенки ЛЖ	50 %	49 %	0,89
Гипертоническая болезнь I – III ст.	14 (35 %)	22 (55 %)	0,12
Сахарный диабет	1 (2,5 %)	3 (7,5 %)	0,61
Постинфарктный кардиосклероз	3 (7,5 %)	7 (17,5 %)	0,31
Killip – I	33 %	49 %	0,22
Killip – II	47 %	31 %	0,22
Killip – III	20 %	20 %	0,78

Таблица 2

Концентрации МДА (мкМ/л) в плазме крови больных ОИМ в разные сроки госпитального периода после ТЛТ ($M \pm m$)

Сроки исследования	Группы больных	
	КГ (n=39)	ОГ (n=40)
До ТЛТ	6,86±0,64	6,24±0,54
Через 6 ч	14,36±0,94	*** 9,74±0,72
Через 1 сут.	13,85±0,80	*** 10,20±0,81
Через 2 сут.	9,23±0,51	** 12,02±0,86
Через 3 сут.	8,20±0,41	* 10,60±0,74
Через 12 сут.	9,66±0,51	** 6,5±0,44
Через 21 сут.	8,71±0,43	** 6,5±0,59

Примечание: *, ** и *** — достоверность различий по сравнению с показателями в ГК (соответственно — $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

гантами, β -адреноблокаторами (β -АБ), нитратами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) согласно показаниям и потребности в их назначении. Достоверного различия в сопутствующей терапии пациентов, входящих в различные группы, не было.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые на момент включения в исследование по возрасту, коронарному анамнезу, локализации ОИМ, исходному размеру ОИМ, выраженности сердечной недостаточности (СН) (таблица 1). В контрольной группе (ГК) 39 пациентам ТЛТ проводили без предварительного введения триметазидина. Пациентам II группы, основной (ОГ, $n=40$) за 20 мин до начала ТЛТ *per os* назначали миокардиальный цитопротектор — триметазидин в дозе 40 мг/сут. В дальнейшем, пациенты этой группы получали препарат в дозе 60 мг/сут. на протяжении всего периода госпитализации. Все пациенты дали свое согласие на участие в исследовании.

Тяжесть клинического течения заболевания оценивали по частоте приступов постинфарктной стенокардии, потребности в нитратах для купирования приступов стенокардии и степени выраженности острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Т. Killip. Динамику формирования очага и выраженность процессов ишемического поражения миокарда оценивали путем регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) электрокардиографом Cardimax FX-326U, Япония, с последующим расчетом QRS-индекса пораженного миокарда [8]. В первые 3 суток от начала ОИМ в плазме крови пациентов определяли активность общей креатинфосфокиназы (КФК) (наборы фирмы "Bioson", Германия).

Интенсивность окислительного стресса при достижении тромболитической реперфузии оценивали по концентрации в плазме малонового диальдегида (МДА) [9]. Кровь для исследования брали до проведения ТЛТ и приема исследуемого препарата, через 6 и 12 ч от момента введения стрептазы, а также на 1, 2, 3, 7, 12 и 21 сут.

Активация ПОЛ сопровождается значительным изменением состава мембранных фосфолипидов (ФЛ)

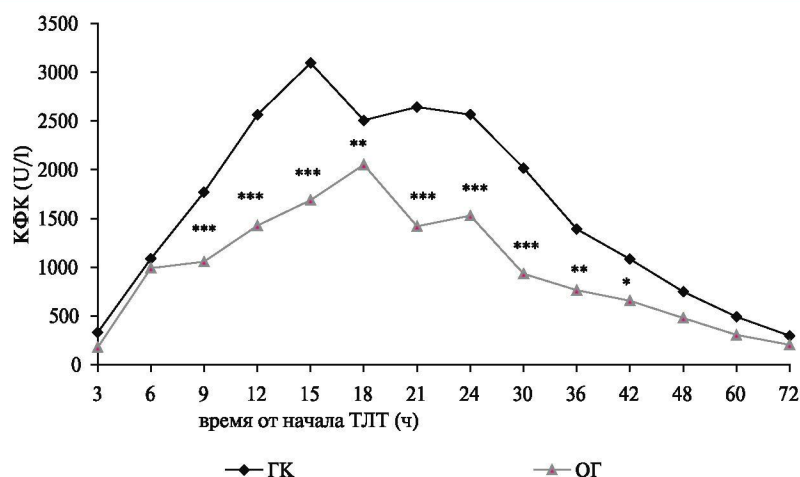
[10]. Поскольку в постинфарктном периоде миокард претерпевает комплекс структурных и функциональных нарушений, которые могут развиваться не только в очаге поражения, но и в форменных элементах крови, контактирующих с пораженным участком миокарда [11], в качестве объекта для оценки состава ФЛ клеточных мембран у больных ОИМ были выбраны эритроциты в силу их доступности. Забор крови проводили в пробирку с гепарином в соотношении 1:10 до проведения ТЛТ, через 6 ч и на 1, 2, 3 сут. от начала проведения тромболитизиса. Для получения мембран эритроцитов выполняли гемолиз стабилизированной гепарином крови дистиллированной водой с последующим центрифугированием при 7300 g в течение 15 мин. Полученный осадок мембран трехкратно отмывали 0,9 % раствором хлористого натрия и центрифугировали в аналогичных условиях. ФЛ экстрагировали по модифицированному методу Фолча [12]. Разделяли ФЛ на основные классы методом тонкослойной хроматографии в слое силикагеля на пластинах "SORBFIL" АО "Сорбполимер" (Россия) в системе растворителей хлороформ — метанол — ледяная уксусная кислота — вода (60: 25: 1: 4) [12]. Пластины окрашивают 2 % этанольным раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим их прогреванием при 100°C [13]. Количественную обработку хроматографических пластинок осуществляли при помощи компьютерной программы "Gel-Pro Analyzer" версия 4.0. Оценивалось соотношение: сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилинозитол (ФИ) и фосфатидилэтаноламин (ФЭА). Идентифицировали определяемые фракции на пластинках с помощью стандартов фирмы "Sigma". Полученные соотношения фракций ФЛ (X) в % нормализовали к значениям клинически здоровых людей (N) по формуле: $X_n = X/N$.

Достоверность различий полученных результатов оценивали с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента, используя пакет программ StatGraphs (Statistika 6.0).

Результаты

В ходе исследования было установлено, что триметазидин не влияет на степень выраженности ОСН у больных ОИМ. В то же время у пациентов ОГ такие показатели как количество ангинозных приступов и средняя потребность в нитратах были достоверно меньше, чем в ГК — $0,9 \pm 0,13$ vs $3,4 \pm 0,6$ и $2,0 \pm 0,5$ мг/сут. vs $10,0 \pm 2$ мг/сут., соответственно ($p < 0,001$).

Восстановление кровотока в КА в результате ТЛТ чаще всего не позволяет избежать некротического поражения миокарда в зоне ишемии [14]. В настоящем исследовании высокая активность КФК в сыворотке крови больных ГК (рисунок 1), сохранялась в течение 48 ч после реканализации. При этом максимум выхода КФК в кровь был отмечен к 15 часу реперфузионного периода. Кроме гиперферментемии в ГК, уже в первые сутки отмечалось увеличение в 1,7 раза ЭКГ QRS-индекса (рисунок 2), что также свидетельствует о гибели КМЦ в зоне нарушения кровоснабжения и развитии некротического процесса. Отмеченное повы-



Примечание: * - достоверность отличий от показателей в ГК ($p<0,05$); ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

Рис. 1 Динамика активности общей КФК (U/l) в плазме крови у больных ОИМ ГК и ОГ после ТЛТ.

шение QRS-индекса сохранялось после ТЛТ на протяжении всего периода наблюдения.

Данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что применение триметазидина не повлияло на динамику увеличения активности КФК в первые часы после ТЛТ. Однако, уже начиная с 12 ч после реканализации КА и на протяжении всего остального срока наблюдения в ОГ отмечали достоверно значимое снижение поступления КФК в кровь по сравнению с ГК. В группе больных, получавших триметазидин, достоверное снижение ЭКГ QRS-индекса относительно значений в ГК было отмечено только спустя 48 ч от начала применения препарата (рисунок 2). В дальнейшем выраженный кардиопротекторный эффект триметазидина сохранялся на протяжении всего срока наблюдения.

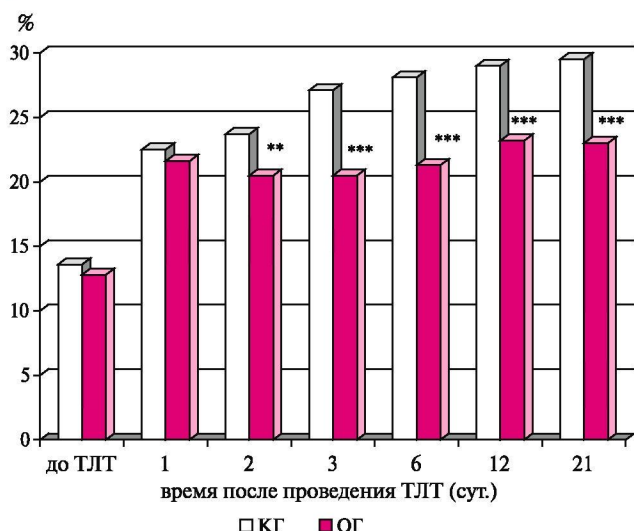
Ишемические и реперфузионные повреждения сердечной мышцы во многом обусловлены нарушением синтеза макроэргических соединений, активацией фосфолипаз, освобождением из мембранных ФЛ свободных жирных кислот (СЖК), усилением процессов ПОЛ [1,2]. В исследовании на активацию процессов свободнорадикального окисления липидов после восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии указывало двукратное увеличение концентрации МДА в плазме крови пациентов ГК, зафиксированное через 6 ч после открытия сосуда (таблица 2), снижение этого показателя до исходного уровня происходило только к 21 сут.

Применение триметазидина в терапии ОИМ способствовало менее выраженному по сравнению с ГК увеличению концентрации МДА в сыворотке (таблица 2), а также более позднему появлению

Таблица 3

Влияние триметазидина на содержание ФЛ в мембранах эритроцитов больных ОИМ в реперфузионном периоде ($M\pm m$)

Время от начала ИМ	ФЛ Группы сравнения	СМ	ФХ	ФС	ФИ	ФЭА
до ТЛТ	ГК	$0,89\pm 0,05$	$0,95\pm 0,06$	$0,79\pm 0,04$	$1,1\pm 0,08$	$1,22\pm 0,07$
	ОГ	$0,97\pm 0,07$	$1,03\pm 0,1$	$0,81\pm 0,06$	$1,01\pm 0,09$	$1,17\pm 0,07$
	p	0,061	0,12	0,59	0,74	0,08
6 ч	ГК	$0,93\pm 0,07$	$0,95\pm 0,05$	$0,78\pm 0,03$	$1,1\pm 0,16$	$1,19\pm 0,07$
	ОГ	$0,87\pm 0,09$	$0,93\pm 0,06$	$0,94\pm 0,04$	$1,09\pm 0,1$	$1,18\pm 0,06$
	p	0,61	0,058	0,032	0,063	0,054
1 сут.	ГК	$0,95\pm 0,05$	$0,97\pm 0,05$	$0,77\pm 0,09$	$1,2\pm 0,05$	$1,12\pm 0,06$
	ОГ	$0,91\pm 0,1$	$1,28\pm 0,08$	$0,88\pm 0,07$	$1,09\pm 0,08$	$1,13\pm 0,1$
	p	0,31	0,008	0,12	0,26	0,24
2 сут.	ГК	$0,95\pm 0,05$	$0,92\pm 0,04$	$0,76\pm 0,04$	$1,19\pm 0,04$	$1,12\pm 0,06$
	ОГ	$0,92\pm 0,1$	$1,18\pm 0,06$	$0,97\pm 0,05$	$1,12\pm 0,09$	$0,94\pm 0,04$
	p	0,48	0,010	0,04	0,18	0,035
3 сут.	ГК	$0,96\pm 0,04$	$0,97\pm 0,06$	$0,72\pm 0,03$	$1,13\pm 0,06$	$1,19\pm 0,04$
	ОГ	$1,04\pm 0,05$	$1,07\pm 0,04$	$0,99\pm 0,04$	$0,98\pm 0,03$	$0,98\pm 0,03$
	p	0,045	0,35	0,012	0,04	0,011



Примечание: * - достоверность отличий от показателей в ГК ($p < 0,05$); ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Рис. 2 Влияние триметазидина на динамику ЭКГ QRS-индекса у больных ОИМ после ТЛТ на протяжении госпитального периода.

максимума активации ПОЛ, только на вторые сут. после проведения ТЛТ. Полученные результаты указывают на наличие у исследуемого препарата антиперекисного эффекта, что способствует сохранению целостности клеточных мембран и активности ферментов.

Реализация цитопротекторного эффекта триметазидина у больных ИМ может быть связана с его влиянием на состояние ФЛ в биомембранах, поскольку их переоисление активными формами кислорода и нарушение соотношения отдельных классов отражается на целостности мембран и их физико-химических свойствах.

По данным проведенного исследования назначение триметазидина больным ОИМ способствовало уже к 6 ч от начала ИМ достоверному повышению относительно показателя в ГК содержания в мембранах эритроцитов ФС (таблица 3). Отмеченная положительная динамика содержания в мембранах этого ФЛ сохранялась в последующие сроки наблюдения. Аналогичным образом проявлялось влияние триметазидина и на содержание более ненасыщенного ФЛ – ФХ. Достоверное увеличение его содержания в мембранах эритроцитов пациентов ОГ было отмечено по прошествии первых суток от начала ТЛТ и оставалось значимым на протяжении последующих сут. (таблица 3). В дальнейшем отмечалось снижение содержания ФХ, но оно по-прежнему оставалось выше соответствующих показателей в ГК. Изменения содержания других ФЛ у пациентов, получавших триметазидин, проявлялись в более поздние сроки. Только на 2–3 сут. было отмечено снижение относительно ГК содержания ФЭА (таблица 3). Также на 3 сут. в ОГ было отмечено достоверное

увеличение содержания СМ. В отношении ФИ отмечалась лишь тенденция уменьшения его содержания относительно ГК.

Обсуждение

В клинических исследованиях триметазидина было показано, что препарат в качестве монотерапии ИБС оказывает антиишемическое действие, уменьшая количество приступов и увеличивая время нагрузки [15,16]. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение триметазидина эффективно при купировании ангиальных приступов не только у больных ИБС, но и у пациентов с ОИМ.

Наряду с антиишемическим эффектом в исследовании у триметазидина были выявлены кардиопротекторные свойства, о чем свидетельствуют достоверные различия концентрации КФК в крови пациентов ОГ по сравнению с ГК на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 1).

Оценка QRS-индекса в ГК, с одной стороны, подтверждает факт поражения КМЦ, а с другой, дает основание предполагать, что, несмотря на восстановление кровотока в КА, процессу некротизации, по всей видимости, подвергается и часть КМЦ первоначально представляющих “оглушенный” и “гибернированный” миокард [17]. Динамика формирования очага некроза в постреперфузионном периоде свидетельствует о необходимости использования препаратов, обладающих протекторными свойствами в условиях реперфузии миокарда. Применение триметазидина в комплексной терапии ОИМ способствовало достоверному снижению ЭКГ QRS-индекса относительно значений в ГК только спустя 48-часовой латентный период, необходимый для реализации его защитного эффекта (рисунок 2). Снижение КФК и QRS-индекса указывает на то, что триметазидин оказывает благоприятное влияние на жизнеспособность КМЦ в бассейне инфаркт-связанной артерии в условиях реперфузионного повреждения миокарда.

Одним из механизмов реализации кардиопротекторного эффекта триметазидина в реперфузионном периоде может являться его способность ослаблять активацию процессов ПОЛ, что показано для данного препарата [18]. В литературе отмечается способность триметазидина влиять как на интенсивность выведения свободных радикалов из уже поврежденных клеток [19], так и предотвращать их образование, блокируя окисление СЖК [6]. Несмотря на то, что ЖК составляют основу энергетического обеспечения миокарда, дисбаланс в их метаболизме может приводить к прерыванию дыхательной цепи митохондрий [4]. Такие нежелательные последствия могут развиваться в т.ч. при ишемии в результате усиленной внутриклеточной аккумуляции ЖК или уменьше-

ния соотношения β -окисление/поступление ацил-КоА в митохондриях. Известно, что дисбаланс между окислением глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в зоне ишемии являются факторами, которые во многом определяют развитие дисфункции сердечной мышцы и нарушений ритма, в т.ч. и при реперфузии миокарда [2,6]. Действительно, в исследованиях на изолированном сердце лабораторных животных, было показано, что при ишемии под влиянием триметазидина увеличивалось окисление глюкозы, и резко снижалось β -окисление ЖК за счет блокады последней стадии цикла [6]. Помимо этого показано, что триметазидин способен стимулировать синтез ФЛ de novo и параллельно увеличивать их включение в клеточную мембрану [20]. Следовательно, использование триметазидина позволяет не только снижать утилизацию ЖК в качестве источника энергии в КМЦ, но и способствует восстановлению мембранных структур клетки, поврежденных в период ишемии.

Изменения структуры клеточных мембран отражаются на характере клеточных функций. Изменения в мембранах эритроцитов, отмеченные у больных ИБС, ведут к снижению деформируемости клеток, гемолизу эритроцитов, ухудшению кислород-транспортной функции [10]. Повышение или менее выраженное снижение содержания ФХ, ФС и СМ отмечено в мембранах эритроцитов пациентов, получавших триметазидин, в сравнении с ГК указывает на то, что исследуемый препарат в условиях жесткого окислительного стресса при реперфузии миокарда способен влиять на обмен ФЛ и обеспечивать сохранение основных физико-химических характеристик липидного бислоя. Это отражается на механических свойствах мембран эритроцитов, поддерживая их способность к деформации и проникновению в самые мелкие сосуды, что улучшает в свою очередь обеспеченность КМЦ кислородом.

Повышение содержания ФХ в составе клеточных мембран может оказывать благоприятное влияние на состояние внутриклеточных процес-

сов. В экспериментах на модели изолированного сердца крысы показано, что предварительная перфузия раствором, содержащим ФХ, уменьшает выраженность контрактильной дисфункции миокарда и нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, вызванные ишемией и последующей реперфузией [21]. Отмеченный факт увеличения содержания ФХ в эритроцитарных мембранах позволяет предположить возможность улучшения в них процессов энергообразования при применении триметазидина, что в свою очередь положительно сказывается на процессах оксигенации гемоглобина, поскольку активность ферментов гликолиза тесно связана с функционированием гемоглобина и уровнем снабжения тканей кислородом [22].

Обнаруженное снижение содержания ФЭА может происходить в результате того, что этот ФЛ, являясь предшественником образования ФХ и ФС, расходуется на их синтез, усиливающийся под влиянием триметазидина. С другой стороны, можно предположить, что уменьшение содержания легкоокисляемого ФЭА в мембране снижает вероятность ее окислительного повреждения [10].

Заключение

Триметазидин (Предуктал® МВ), включенный в комплекс терапии больных ОИМ, оказывает выраженный антиангинальный эффект. Наряду с этим в условиях реперфузии миокарда триметазидин проявляет протекторные свойства в отношении КМЦ, что находит выражение в достоверном снижении концентрации КФК в плазме крови и QRS-индекса. Кардиопротекторные свойства исследуемого препарата начинают проявляться в течение первых двух сут. после проведения ТЛТ и сохраняются на протяжении всего периода госпитализации. Цитопротекторные свойства триметазидина, вероятно, связаны его способностью снижать активность процессов ПОЛ и оказывать благоприятное влияние на спектр ФЛ плазматических мембран, увеличивая содержание ФХ и снижая уровень повышенного ФЭА.

Литература

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М: Медицина 1989.
2. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока. Пат физ экспер тер 2002; 2: 2–12.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48–61.
4. Гринберг А. Роль липидов в метаболизме сердечной мышцы. Медикография 1999; 21(2): 29–38.
5. Mody FV, Schelbert H, Coyle K, et al. Mechanism of a novel metabolically active antianginal agent (trimetazidine) delineated by PET. JACC 1996; 27: (Suppl A): 132A.
6. Kantor PF, 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; 86: 580–8.
7. 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; 21: 1537–46.
8. Wagner G, Freye C, Palmery S, et al. The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement. Circulation 1982; 65: 342–7.

9. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабор дело 1989; 7: 8–10.
10. Чернов Ю.Н., Васин М.В., Батищева Г.А. Патологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути фармакологической коррекции. Экспер клин фармакол 1992; 57(4): 67–72.
11. Фатенков В.Н., Зарубина Е.Г., Миляков М.Н. Нарушения в структуре мембран эритроцитов у больных инфарктом миокарда. Кардиология 2002; 6: 54–9.
12. Хитгинс Д.А. Разделение и анализ липидных компонентов мембран. В: Финдлей Дж., Эванз У. (ред.) Биологические мембраны. Москва “Мир” 1990; 150–95.
13. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск “Беларусь” 2000.
14. Руда М.Я. Тромболитики и восстановление коронарного кровотока при инфаркте миокарда. Кардиология 1997; 8: 57–67.
15. Detry L, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 279–88.
16. Жарова Е.А. Клиническая эффективность предуктала в моно- и комплексной терапии ишемической болезни сердца. Материалы Научного симпозиума “Миокардиальная цитопroteкция: от концепции к практике” в рамках VI национального конгресса “Человек и лекарство”. Москва 1999; 3–4.
17. Соколова Р.И., Жданов В.С. Механизмы развития и проявления “гибернации” и “станнинга” миокарда. Кардиология 2005; 9: 73–8.
18. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Жарова Е.А. и др. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина. Кардиология 2001; 3: 21–8.
19. Fantini E, Demaison L, Sentex E, et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hipoxia and reoxygenation. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 949–58.
20. Sentex E, Sergiel J, Lucien A, et. al.. Trimetazidine increases phospholipids turnover in ventricular myocyte. J Mol Cell Biochem 1997; 175: 153–62.
21. Duan JM, Karmazyn M. Protection of the reperfused ischemic isolated rat heart by phosphatidylcholine. J Cardiovasc Pharmacol 1990 Jan; 15(1): 163–71.
22. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др. Основы биохимии. Москва “Мир” 1981.

Поступила 03/07–2008