

Жизнь – прекраснейшая из выдумок природы. И.Гете

Трудно не согласиться со словами великого поэта, если посмотреть, как сложно и тонко устроен организм человека, сколько есть механизмов, отвечающих за регуляцию разнообразных процессов, сколько в то же время существует «дублирующих и обходных» путей для создания «запаса прочности». Говоря об этом, мы употребляем термины, используемые обычно в технике. Сердце млекопитающих, в том числе человека, это не только насос, совершающий огромную механическую работу, связанную с перекачиванием крови, но и «котел», в котором происходят сгорание энергетических субстратов в присутствии кислорода и трансформация выделяющейся энергии в высоко энергоемкую химическую связь конечной фосфатной группы в молекуле аденозин трифосфата (АТФ). Окислительно-восстановительные биохимические реакции в митохондриях с использованием кислорода протекают очень интенсивно. В сутки в сердце 40-летнего мужчины, имеющего массу тела 80 кг, образуется и используется более 30 кг АТФ.

Для того, чтобы процесс образования АТФ был эффективным, необходимо выполнение нескольких условий:

1. Непрерывное поступление в клетки энергетических субстратов.
2. Бесперебойная доставка кислорода.
3. Эффективная работа основного источника АТФ – митохондрий.

Энергетические субстраты

В качестве главных энергетических субстратов для сердца выступают длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦ-ЖК), глюкоза и лактат (анион молочной кислоты). В состоянии покоя вклад ДЦ-ЖК в образование АТФ составляет 60–70%, а глюкозы и лактата – по 15–20%. На рис. 1 пред-

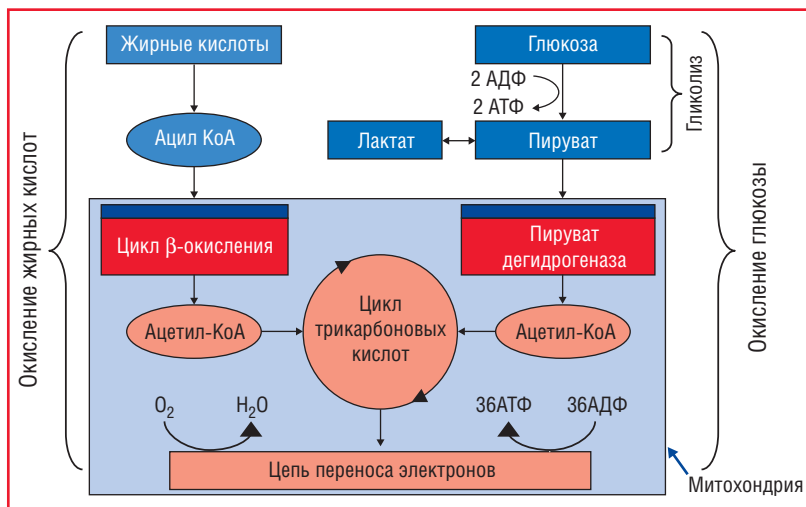


Рисунок 1. Два основных пути метаболизма энергетических субстратов в кардиомиоцитах

ставлены основные пути метаболизма энергетических субстратов в кардиомиоцитах. В физиологических условиях энергетические субстраты конкурируют между собой за окисление в митохондриях. В первую очередь окисляется тот субстрат, концентрация которого в данный момент времени в крови превосходит концентрации других субстратов.

Транспорт энергетических субстратов в кардиомиоциты

ДЦ-ЖК поступают в клетку путем *пассивного транспорта* за счет градиента концентрации через мембрану (сарколемму). Перенос ЖК через сарколемму может происходить

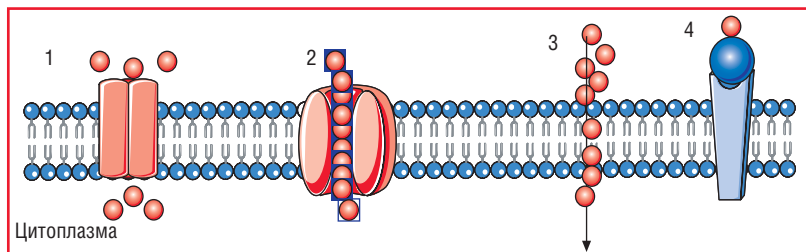


Рисунок 2. Механизмы транспорта жирных кислот в кардиомиоциты:
1. Транспорт ДЦ-ЖК с помощью переносчика (CD36, FATP, FABPpm).
2. Транспорт по водной поре короткоцепочечных-ЖК.
3. Диффузия жирорастворимых ДЦ-ЖК.
4. Эндцитоз комплекса альбумин-ДЦ-ЖК

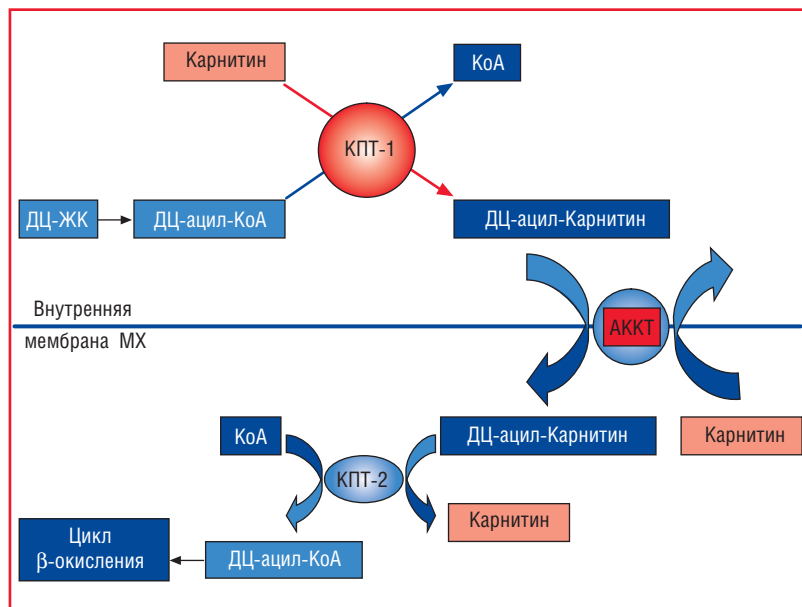


Рисунок 3. Транспорт ДЦ-ЖК из цитоплазмы в митохондрии с помощью карнитинового челнока

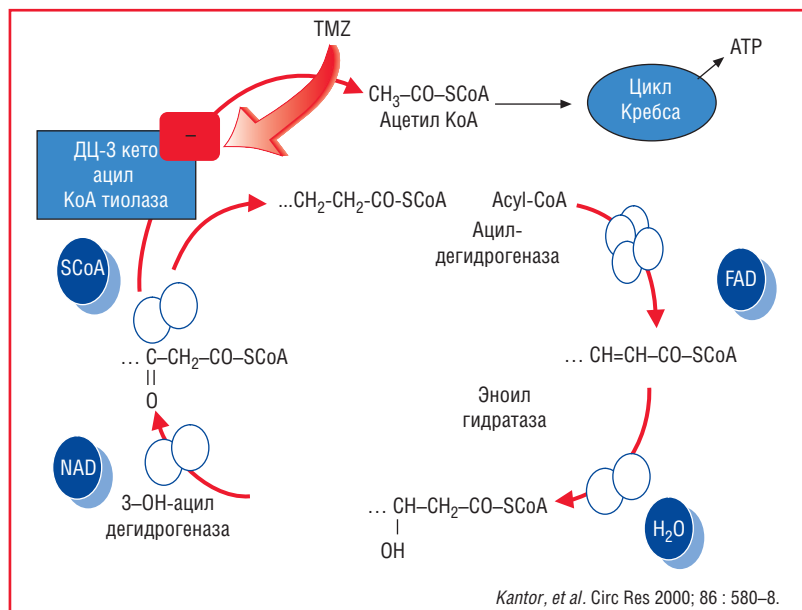


Рисунок 4. Цикл β-окисления ДЦ-ЖК в митохондриях кардиомиоцитов [6].

по нескольким механизмам (рис. 2). В настоящее время основное внимание уделяют первому механизму – транспорту ДЦ-ЖК с помощью переносчиков, к которым относят транспортный белок CD36 – кластер дифференцировки 36, FATP – транспортный белок жирных кислот, FABPm – мембранный белок, связывающий ДЦ-ЖК. Создание препаратов, влияющих на активность молекул переносчиков, позволит не только регулировать скорость окисления ДЦ-ЖК в митохондриях кардиомиоцитов, но и предупреждать многие нежелательные эффекты, связанные с их накоплением в цитоплазме.

Дальнейшее поступление ДЦ-ЖК из цитоплазмы в митохондрии кардиомиоцитов проходит в несколько этапов.

- В цитоплазме клеток нерастворимые в воде ДЦ-ЖК «активируются», то есть ферментативно образуется водорастворимый комплекс ДЦ-ацил-коэнзим А (ДЦ-ацил-КоА).

- Поскольку ДЦ-ацил-КоА не способен проникать через внутреннюю мембрану митохондрий для переноса ДЦ-ЖК внутрь митохондрий, существует специальный механизм, получивший наименование «карнитиновый челнок» (рис. 3). Работа карнитинового челнока сводится к следующему: под влиянием фермента карнитин-пальмитоил трансферазы-1 (КПТ-1), локализованного на наружной мембране митохондрий, происходит перенос ДЦ-ацила с КоА на карнитин, в результате образуется комплекс ДЦ-ацил-карнитин. Этот комплекс транспортируется переносчиком – ацил карнитин-карнитин транслоказой (АККТ) – через внутреннюю мембрану митохондрий в обмен на карнитин, который находится в митохондриях. Стехиометрия такого обмена составляет 1:1.

- Внутри митохондрий ДЦ-ацильный остаток с помощью фермента КПТ-2 переносится с ДЦ-ацил-карнитина на КоА митохондрий.

- Образовавшийся ДЦ-ацил-КоА подвергается β-окислению (рис. 4), в результате которого последовательно за один цикл окисления от молекулы ЖК отщепляется один остаток уксусной кислоты с КоА – ацетил-КоА.

- Ацетил-КоА вступает в цикл Кребса и отдает свои высоко энергоемкие электроны на молекулы никотинамид-адениндинуклеотида (НАД⁺) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), которые, в свою очередь, передают электроны в дыхательную цепь митохондрий (рис. 5).

При передаче электронов с НАДН и ФАДН₂ в дыхательную цепь по эстафете от одного к другому ферментативному комплексу (I, II, III и IV) происходит трансформация химической энергии в два физических градиента – градиент рН и разность электрических потенциалов (ΔрН и разность электрических потенциалов ΔЕ). Фермент АТФ-синтетаза (V ферментативный комплекс) использует оба физических градиента для синтеза молекул АТФ из АДФ, неорганического фосфата (Фн) и Н⁺ (рис. 5)

В указанной выше последовательности ферментативных процессов от активации ДЦ-ЖК в цитоплазме до их β-окисления реакция, катализируемая КПТ-1, является самой медленной (скорость лимитирующей). По этой причине для регуляции скорости окисления ДЦ-ЖК КПТ-1 является удобной мишенью. Подавляя активность КПТ-1, можно существенно образом тормозить транспорт ДЦ-ЖК в митохондрии, а следовательно, и замедлять их последующее окисление. Следует отметить, что физиологический механизм, регулирующий скорость окисления ЖК в митохондриях, связан со снижением активности КПТ-1 под влиянием малонил-КоА, который образуется в цитоплазме кардиомиоцитов из ацетил-КоА в реакции, катализируемой ацетил-КоА карбоксилазой (АКК) (рис. 6).

Транспорт глюкозы в кардиомиоциты

Водорастворимая глюкоза транспортируется через сарколемму кардиомиоцитов по градиенту концентрации с помощью молекул-переносчиков – глюкозных транспортеров (GLUT), активность которых находится под контролем инсулина (рис. 7).

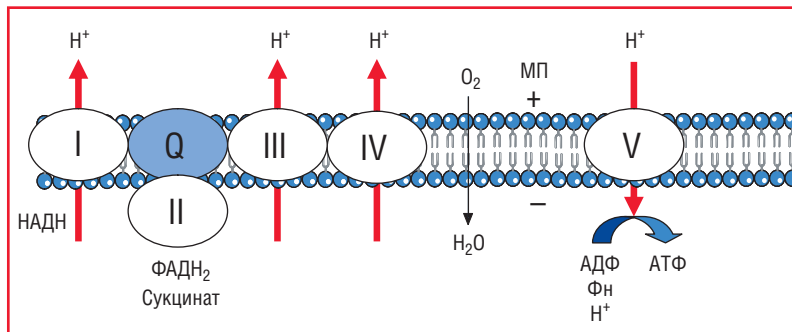


Рисунок 5. Цепь переноса электронов в митохондриях

В цитоплазме глюкоза (рис. 1) подвергается последовательным реакциям гликолиза, в результате которых образуется пируват (анион пировиноградной кислоты). Реакции гликолиза не зависят от наличия кислорода. Судьба же пирувата полностью определяется кислородом: в физиологических условиях при избытке кислорода пируват поступает в митохондрии и под влиянием пируват дегид-

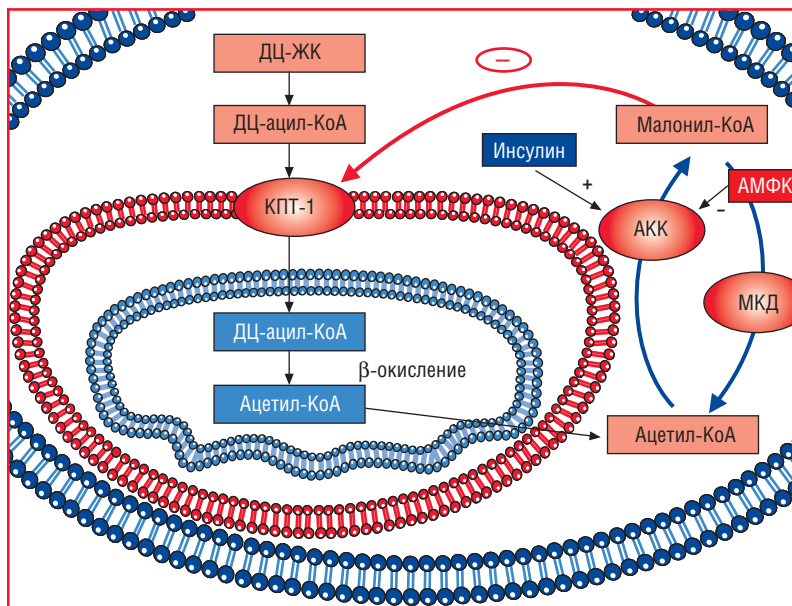


Рисунок 6. Физиологическая регуляция активности КПТ-1 под влиянием малонил-КоА

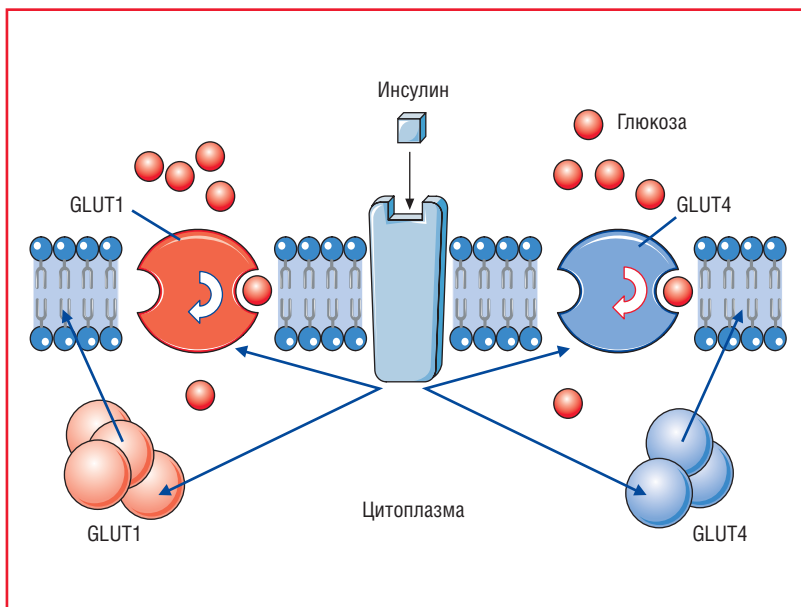


Рисунок 7. Пассивный транспорт глюкозы в клетки сердца и его регуляция инсулином. GLUT1 и GLUT4 – переносчики глюкозы через сарколемму

рогеназы (ПДГ) превращается в ацетил-КоА. Важно отметить, что активность ПДГ тормозится ацетил-КоА независимо от того, образуется ли он в результате окисления ДЦ-ЖК или пирувата. Затем ацетил-КоА поступает в цикл Кребса. Таким образом, именно ацетил-КоА играет решающую роль как в регуляции окисления пирувата, так и окисления ДЦ-ЖК, когда сам ацетил-КоА снижает активность ключевого фермента – ПДГ или, превратившись в малонил-КоА, тормозит активность ключевого фермента метаболизма ДЦ-ЖК – КПТ-1.

Третий энергетический субстрат – лактат в нормальных условиях транспортируется из крови через сарколемму в кардиомиоцит и в одну реакцию превращается в пируват (рис. 1), который подвергается вышеописанным превращениям. В условиях ишемии падает активность ПДГ, пируват накапливается в цитоплазме и из него ферментативно образуется лактат, который секретируется из сердца в кровь (рис. 1).

При избытке кислорода основные энергетические потоки, связанные с окислением глюкозы, лактата и ДЦ-ЖК, взаимно регулируются. Эта регуляция осуществляется продуктами реакций, главным образом ацетил-КоА, НАДН либо малонил-КоА.

Следует отметить, что основными энергетическими источниками для сердца в физиологических условиях и при ишемии являются ДЦ-ЖК. В процессе гликолиза на одну молекулу глюкозы приходится образование двух молекул АТФ. При окислении в митохондриях пирувата, который образуется из глюкозы или лактата в цитоплазме кардиомиоцита, синтезируются 36 молекул АТФ (рис. 1). Таким образом, только окисление ЖК и пирувата в митохондриях способно дать требуемое количество АТФ, необходимое для удовлетворения энергетических запросов сердца.

Нарушение поступления энергетических источников в митохондрии при ишемии

В условиях ишемии, прежде всего, нарушается регуляция активности ключевых ферментов метаболизма углеводов и ЖК, контролирующих транспорт и скорости окисления энергетических субстратов в митохондриях. Тем самым изменяется вклад энергетических источников в образование АТФ. При ишемии ДЦ-ЖК, концентрация которых в крови, а соответственно и в цитоплазме клеток увеличивается, начинают бесконтрольно поступать в митохондрии, образуется большое количество ацетил-КоА, который тормозит активность ПДГ и, как следствие, уменьшает скорость окисления пирувата. В результате пируват накапливается в цитоплазме и превращается в лактат. При ишемии потребление АТФ превосходит количество образовавшихся молекул АТФ. При гидролизе АТФ происходит образование АДФ, неорганического фосфата и H^+ .

Накопление в цитоплазме лактата и H^+ лежит в основе закисления цитоплазмы клеток, т.е. возникновения внутриклеточного ацидоза. Следствием ацидоза является изменение ионного гомеостаза. Активируется Na^+/H^+ обменник, H^+ покидает цитоплазму в обмен на внеклеточный Na^+ . В цитоплазме увеличивается содержание Na^+ , который при дефиците АТФ хуже выводится из клеток Na^+-K^+ АТФ-азой, в связи с чем активируется Na^+/Ca^{2+} обменник. Для активного транспорта Na^+ и Ca^{2+} , с помощью которого эти катионы удаляются из цитоплазмы, расходуется значительное дополнительное количество АТФ. Недостаток АТФ, закисление цитоплазмы, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} – все это приводит к снижению сократительной активности миокарда. Длительное образование токсических агентов, в том числе радикалов кислорода, накопление активированных ДЦ-ЖК (ацил-КоА), синтез триацилглицеридов, диацилглицеридов и церамида, активация генов и синтез их продуктов – белков-разобцителей – все это запускает механизмы, которые вызывают гибель кардиомиоцитов путем некроза или апоптоза.

Более подробно эти вопросы рассмотрены нами в обзорах [1–3].

Защита клеток от гибели – цитопротекция

К **цитопротекторам** относится большая группа фармакологических агентов, действующих по разным механизмам, которые *защищают клетки от цитотоксических эффектов* различной природы. Например, клетка погибает в результате воздействия высоко реакционно способных радикалов кислорода, разрушающих все виды макромолекул (ДНК, РНК, белки, липиды). Антиоксиданты, нейтрализующие радикалы кислорода, оказывают цитопротективное действие. Другой пример, некоторые токсины образуют в сарколемме ионные каналы, ответственные за исчезнове-

ние ионных градиентов через плазматическую мембрану. В результате развивается коллоидно-осмотическое набухание клеток, наступает их гибель по механизму некроза. Агенты, блокирующие активность таких ионных каналов, также оказывают цитопротективное действие, которое не связано с энергетическими процессами.

В качестве антиоксидантов используют два препарата мексидол – метилэтилпиридинола сукцинат и месикор – оксиметилэтилпиридина сукцинат (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). Механизм их действия связан с:

- удалением радикалов кислорода, которые образуются в митохондриях клеток при ишемии (оксиметилэтилпиридин – гетероароматический антиоксидант);
- введением в клетки при ишемии субстрата окисления в митохондриях – сукцината (аниона янтарной кислоты).

Теоретической основой создания этих препаратов является, с одной стороны, образование радикалов кислорода при ишемии непосредственно в митохондриях, а с другой – снижение активности первого (I) ферментативного комплекса транспортной цепи переноса электронов (рис. 5).

Первый ферментативный комплекс является НАДН-зависимым и получает электроны исключительно от НАДН, который образуется при метаболизме ацетил-КоА в цикле Кребса. В то же время на II ферментативный комплекс электроны поступают от ФАДН₂ и сукцината, которые также синтезируются в цикле Кребса. Предполагается, что доставка экзогенного сукцината, который входит в состав Мексидола и Месикора, играет важную роль при ишемии, поскольку этот сукцинат позволяет митохондриям синтезировать молекулы АТФ в обход первого ферментативного комплекса. Следует отметить, что в физиологических условиях плазматические мембраны клеток непроницаемы для сукцината, однако при ишемии, очевидно, происходит «разрыхление» мембран, что позволяет сукцинату попадать в цитоплазму клеток, достигать митохондрий, отдавать электроны второму ферментативному комплексу, в результате чего осуществляется синтез АТФ.

Таким образом, местом действия Мексидола и Мексикора являются митохондрии, где эти лекарственные препараты благодаря антиоксидантному компоненту удаляют радикалы кислорода и оказывают разнообразные защитные эффекты (тормозят разрушение мембран за счет ингибирования перекисного окисления липидов, увеличивают активность эндогенных клеточных антиоксидантных систем, нейтрализуют окислительный стресс и др.). Мексидол и Мексикор в результате окисления сукцината увеличивают синтез АТФ, способствуют образованию креатинфосфата. В то же время эти препараты, по-видимому, не восстанавливают сопряжение между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях, а следовательно, не нейтрализуют внутриклеточных ацидоз и его последствия.

Опосредованными цитопротективными свойствами обладают различные группы препаратов, предупреждающие гибель кардиомиоцитов от ишемии/реперфузии (ИАПФ, БРА, β -адреноблокаторы, блокаторы Ca^{2+} каналов, нитраты, антиоксиданты и др.).

Однако эти препараты не влияют прямо на энергетический обмен кардиомиоцитов, т.е. они не являются метаболическими цитопротекторами.

Метаболические миокардиальные цитопротекторы, влияющие на энергетический обмен в кардиомиоцитах при ишемии

В многочисленных работах было установлено, что **при ишемии нарушается** прежде всего **регуляция ферментов**, участвующих в энергетическом обмене кардиомиоцитов, **структура** же их остается в течение длительного времени неизменной. Это служит основанием для создания препаратов, которые могут воздействовать на процессы окисления энергетических субстратов и способны восстанавливать сопряжение между гликолизом и окислением

пирувата, нейтрализовать внутриклеточный ацидоз и его неблагоприятные эффекты и, тем самым, увеличивать синтез АТФ и функциональную активность миокарда. Такие препараты относят к группе **метаболических миокардиальных цитопротекторов**, защищающих кардиомиоциты от последствий ишемии/реперфузии в результате прямого влияния на энергетический обмен.

Экспериментально показано, что частичное торможение окисления ДЦ-ЖК в митохондриях, которое сопровождалось усилением окисления пирувата, либо прямое увеличение активности скорость лимитирующего фермента окисления пирувата – пируватдегидрогеназы (ПДГ), оказывало цитопротективный эффект при ишемии миокарда.

Принципиальное значение имеет тот факт, что метаболические цитопротекторы не только восстанавливают функциональную связь между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях, нейтрализуют внутриклеточное закисление цитоплазмы, улучшают ионный гомеостаз, но и оптимизируют расход кислорода в условиях ишемии. Доказано, что при окислении глюкозы в митохондриях на синтез одного и того же количества АТФ используется на 10–12% меньше кислорода по сравнению с окислением ДЦ-ЖК, что имеет важное значение в условиях ишемии.

На рис. 8 показаны основные механизмы, по которым осуществляют свое действие препараты, относящиеся к группе метаболических цитопротекторов.

К антиишемическим препаратам метаболической группы относится **прямой активатор** ключевого фермента окисления глюкозы – **пируватдегидрогеназного комплекса – дихлорацетат**. Этот препарат показал хорошие результаты в экспериментах на лабораторных животных, а также на ограниченном количестве пациентов со стенокардией. На фоне действия дихлорацетата окисление ДЦ-ЖК ингибируется в результате увеличения уровней малонил-КоА. Однако концентрация, оказывающая защитный эффект, была высока и близка к токсической, в связи с чем в клинической практике это вещество не используется.

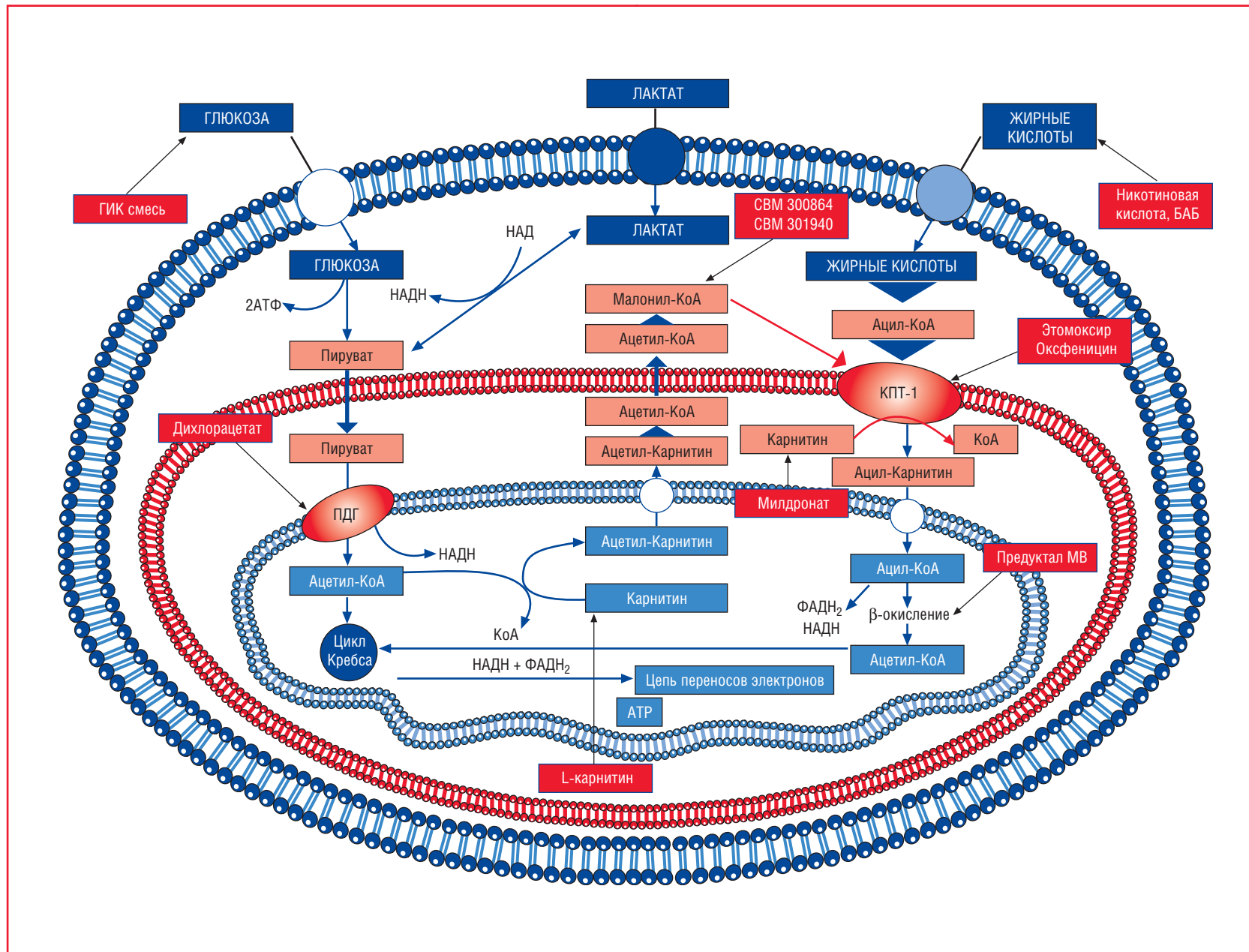


Рисунок 8. Точки приложения различных метаболических препаратов при окислении основных энергетических субстратов в кардиомиоцитах [2]

Ингибиторы активности карнитин пальмитоил трансферазы-1 (КПТ-1)

КПТ-1 является самым медленным ферментом в последовательной цепи ферментативных реакций, связанных с окислением ДЦ-ЖК (ключевой или скорость лимитирующий фермент). Как уже отмечалось, КПТ-1 участвует в процессе переноса ДЦ-ЖК из цитоплазмы внутрь митохондрий. Физиологическим регулятором КПТ-1 является малонил-КоА, который снижает активность КПТ-1 и тем самым замедляет поступление ДЦ-ЖК в митохондрии, а следовательно, тормозит их окисление (рис. 6).

Эффект, аналогичный действию малонил-КоА, оказывают три лекарственных препарата – этомоксир, оксфеницин и пергекселин. Эти препараты снижают активность КПТ-1, вторично ускоряют окисление глюкозы (пирувата) и тем самым частично переключают энергетический обмен кардиомиоцитов с окисления ДЦ-ЖК на окисление глюкозы.

Однако данные препараты не нашли широкого применения в клинической практике вследствие возникновения неблагоприятных эффектов – развития гипертрофии миокарда, которая, как известно, усугубляет ишемию, служит причиной возникновения нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности и увеличивает риск смерти.

Торможение окисления ДЦ-ЖК на уровне «карнитинового челнока»

На скорость окисления ДЦ-ЖК в митохондриях можно также влиять, снижая содержание карнитина в кардиомиоцитах. Карнитин в основном (на $\frac{3}{4}$) поступает в организм человека с мясными пищевыми продуктами, а $\frac{1}{4}$ часть синтезируется в печени.

Карнитин, как уже указывалось, является ключевым компонентом «карнитинового челнока», ответственного за перенос ДЦ-ЖК в митохондрии кардиомиоцитов. Снижение уровня карнитина в кардиомиоцитах уменьшает по-

ступление ДЦ-ЖК в матрикс митохондрий, тормозит их окисление и усиливает окисление глюкозы.

Такой подход реализуется при использовании препарата Милдронат – структурного неметаболизируемого аналога предшественника карнитина – гамма-бутиробетаина. В результате воздействия Милдроната снижается синтез карнитина в печени, его концентрация в плазме крови падает, соответственно меньше карнитина поступает в кардиомиоциты, тормозится транспорт ДЦ-ЖК в митохондрии и, как следствие, уменьшается скорость окисления ДЦ-ЖК.

Следует отметить, что Милдронат, подобно ингибиторам КПТ-1, увеличивает содержание ДЦ-ЖК в цитоплазме клеток, а следовательно, может стимулировать развитие гипертрофии миокарда. Кроме того, накопление ДЦ-ЖК и их продуктов под влиянием Милдроната в кардиомиоцитах способно также оказывать липотоксический эффект.

Увеличение содержания ДЦ-ЖК в цитоплазме создает условия, необходимые для развития жировой дистрофии. Действительно, с помощью действующего начала милдроната удалось получить экспериментальную модель стеатоза печени крыс линии Спрэг-Доули [4]. Показано, что через три недели после ежедневного введения милдроната был зарегистрирован микростеатоз, а через шесть недель – макростеатоз печени. Пациентам рекомендуется назначать милдронат курсами, не превышающими шесть недель. Таким образом, при шестинедельном курсовом приеме милдроната можно ожидать проявления указанного побочного действия, но не в сердце, где не происходит синтеза эндогенного карнитина, а в печени. Очевидно, что подобные эффекты должны проявляться, прежде всего, в группах риска (пациенты с ожирением, метаболическим синдромом, нарушением липидного обмена в печени, циррозом печени и другими поражениями этого органа).

Системное снижение уровня карнитина приводит к нарушению функциональной активности скелетных и сердечной мышц [5]. Истощение карнитина вызывает гипогликемию, гипокетонемию, кому, эпилептические припадки и бо-

лезни роста. Ишемия миокарда сама по себе снижает содержание карнитина в кардиомиоцитах. Истощение карнитина при ишемии миокарда ухудшает его электрические свойства. Дефицит карнитина у лабораторных животных сопровождается жировой дистрофией печени [4].

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день нет качественных клинических исследований, свидетельствующих о наличии антиишемического или антиангинального действия милдроната.

Увеличение выведения ацетил-КоА из митохондрий

Необходимо отметить, что существует также подход, прямо противоположный тому эффекту, который оказывает милдронат. Этот подход основан на введении экзогенного **L-карнитина**, что ускоряет выведение из митохондрий ацетил-КоА, способствует увеличению активности ПДГ и усиливает окисление пирувата. Кроме того, в цитоплазме из ацетил-КоА ферментативно образуется малонил-КоА, который блокирует активность КППТ-1, тормозит окисление ДЦ-ЖК и в еще большей степени усиливает окисление пирувата.

Торможение β-окисления ДЦ-ЖК

Уменьшить β-окисление ДЦ-ЖК можно за счет снижения активности ферментов этого цикла. Два препарата используют в настоящее время с этой целью – триметазидин и ранолоазин.

Триметазидин (Предуктал МВ) хорошо растворим в жирах, что вызывает его накопление в липидном бислое клеточных мембран. При закислении цитоплазмы, которое происходит во время внутриклеточного метаболического ацидоза, триметазидин переходит в форму однозарядного катиона, что способствует его транспорту в матрикс митохондрий за счет энергии разности электрических потенци-

алов через внутреннюю мембрану. Таким образом, триметазидин подвергается активации в условиях ишемии и метаболического ацидоза, что усиливает его биологические эффекты.

Установлено, что **триметазидин** тормозит β-окисление ДЦ-ЖК на уровне четвертого фермента: 3-кетоацил-КоА тиолазы (3-КАТ) (рис. 4) [6]. Он приводит к снижению образования ацетил-КоА и тем самым увеличивает активность ПДГ, восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях, что лежит в основе нейтрализации внутриклеточного ацидоза. В результате усиления образования АТФ в митохондриях активируются Na⁺/K⁺-АТФ-аза плазматических мембран, а также Ca²⁺-насосы плазматических мембран и саркоплазматического ретикулума, ответственные за удаление из цитоплазмы избыточных количеств ионов Na⁺ и Ca²⁺.

Восстановление градиентов ионов Ca²⁺ и Na⁺ через сарколемму, увеличение образования АТФ в митохондриях,

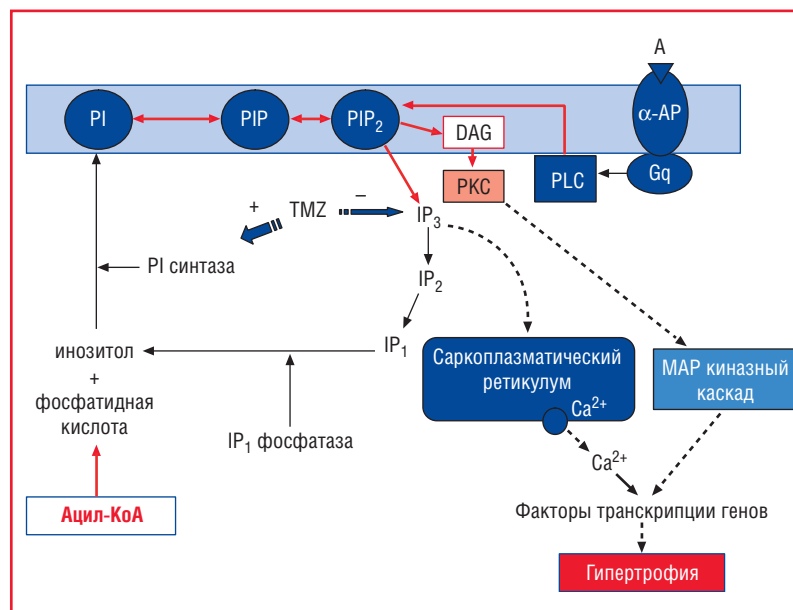
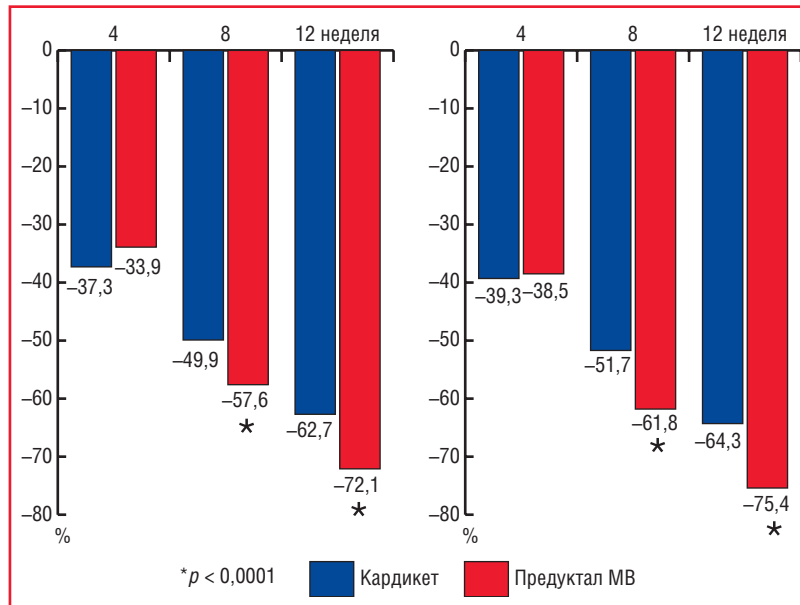


Рисунок 9. Влияние триметазида на уровень ДЦ-ацил-КоА в цитоплазме кардиомиоцитов [8].

Рисунок 10. Влияние Предуктала МВ на снижение частоты приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине



вызываемое триметазидином, способствует улучшению сократительной активности миокарда.

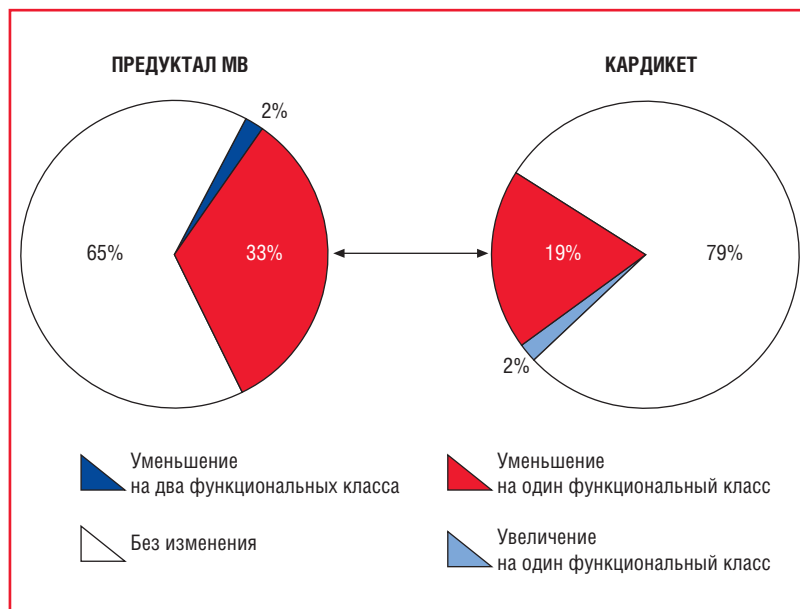
Ранолазин также ингибирует активность 3-KAT, т.е. действует аналогично триметазидину. Однако в отличие от триметазидина эффект ранолазина наблюдается при значительно больших концентрациях. Показано, что ранолазин ингибирует позднюю фазу натриевого тока внутрь клетки во время реполяризации (поздний I_{Na}), что вызывает снижение концентрации внутриклеточного натрия и уменьшает перегрузку кардиомиоцитов кальцием. Тем не менее, ранолазин удлиняет интервал QT, что необходимо учитывать при его использовании.

Удаление из цитоплазмы активированных ДЦ-ЖК под влиянием триметазидина

Особенностью триметазидина является его способность уменьшать в цитоплазме содержание активированных недоокисленных ДЦ-ЖК в результате их встраивания в плазматическую мембрану кардиомиоцитов. Это стабилизирует барьерные свойства плазматической мембраны. Показано [7, 8], что триметазидин стимулирует фермент фосфатидил инозитол синтазу (PI-синтаза) и ускоряет процессы фосфатидил инозитольного – инозитол фосфатного цикла. Кроме того, он уменьшает содержание в цитоплазме инозитол трисфосфата (IP_3), уменьшая время жизни IP_3 и тем самым снижает выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулаума; подавляет активацию генов, ответственных за образование белков-разобщителей, действующих на митохондрии; подавляет гипертрофию миокарда (рис. 9).

Таким образом, триметазидин не только частично переключает энергетический обмен с окисления ДЦ-ЖК на окисление глюкозы, но и препятствует накоплению ДЦ-ЖК в цитоплазме и проявлению их последующих неблагоприятных эффектов. Встраивание ДЦ-ЖК в фосфолипиды сарколеммы восстанавливает ее барьерные свойства и предупреждает гибель кардиомиоцитов [9].

Рисунок 11. Изменение функционального класса стенокардии под влиянием Предуктала МВ



Антиишемическое и антиангинальное действие Предуктала МВ

Длительное использование Предуктала МВ показало [1, 10], что он обладает выраженным антиишемическим и антиангинальным действием у широкого круга пациентов с ишемической болезнью сердца. Его прием уменьшает частоту приступов стенокардии в среднем, по данным исследований, на 44% и потребность в нитроглицерине на 47%, достоверно увеличивая толерантность пациентов к физической нагрузке. Это может быть отнесено и, лицам молодого и пожилого возраста, а также к пациентам, страдающим сахарным диабетом и имеющим болевую и безболевую ишемию. Имеются данные о том, что этот препарат в комплексной терапии может влиять на клиническое течение сердечной недостаточности, улучшая параметры внутрисердечной гемодинамики за счет уменьшения числа гибернированных (спящих) сегментов миокарда.

Важно, что по всем имеющимся на сегодняшний день данным этот препарат хорошо переносится и при длительном его применении не регистрируются характерные для других препаратов, тормозящих окисление ЖК, побочные эффекты в виде развития липотоксичности или гипертрофии миокарда. Более того, в экспериментальных работах показано снижение степени гипертрофии, индуцированной действием адреналина, при использовании триметазидина (рис. 9).

Предуктал МВ, являясь метаболическим цитопротектором, не влияет на параметры гемодинамики. Его механизм действия в корне отличается от механизмов, на которые воздействуют антиангинальные препараты с гемодинамическими эффектами. Это позволяет эффективно использовать комбинацию Предуктала МВ с другими антиангинальными препаратами и получать аддитивные или синергистические защитные эффекты. Отчетливо это было продемонстрировано в исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [11],

где добавление Предуктала МВ к бета-адреноблокаторам приводило к достоверно более выраженному антиангинальному эффекту, чем добавление длительно действующего нитрата (рис. 10). Вдвое больше людей улучшали свой функциональный класс стенокардии (рис. 11).

Для достижения антиангинального и антиишемического эффекта целесообразно следовать следующему алгоритму (рис. 12): на первом этапе необходимо скорректировать артериальное давление (менее 130 и 80 мм рт. ст.) и час-



Рисунок 12. Алгоритм проведения антиангинальной терапии



Рисунок 13. Ишемический каскад

тоту сердечных сокращений (50–60 ударов в 1 минуту) с помощью препаратов с отрицательным хронотропным эффектом, а затем добавлять к терапии Предуктал МВ.

Следует особо подчеркнуть, что назначение метаболического цитопротектора для лечения ИБС является оправданным с патофизиологической точки зрения, так как именно метаболические изменения лежат в основе всех дальнейших нарушений, которые можно зарегистрировать с помощью различных лабораторных (маркеры некроза миокарда) и инструментальных методов (ЭКГ, Эхо-КГ, радиоизотопные и другие), а также клинических данных – болевые приступы (рис. 13).

Своевременное назначение метаболических цитопротекторов позволяет оборвать процесс на раннем этапе развития, не допустить наступления кульминации ишемического повреждения – приступа стенокардии. В связи с чем в заключение считаем необходимым еще раз напомнить слова великого русского терапевта Н.Д. Плетнева (1932 г.):

«Сущность грудной жабы, как клинического синдрома, сводится к двум основным пунктам: боль и смерть. Правилom можно считать положение, что каждый приступ грудной жабы может быть последним».

Литература

1. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Предуктал – новое направление в цитопротекции миокарда. Клиническая геронтология 1998; 1: 1–9.
2. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(7): 112–23.
3. Асташкин Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце и метаболизм 2008; 21: 1–3.
4. Spaniol M., Kaufmann P., Beier K., et al. Mechanisms of liver steatosis in rat with systemic carnitine deficiency due to treatment with trimethylhydrazine Umpropionate. J Lipid Research 2003; 44: 144–53.
5. Parang P., MD, Singh B., Arora R. Metabolic Modulators for Chronic Cardiac Ischemia. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 2005; 10(4): 217–23.
6. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidin shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580–8.
7. Setex E., Sergiel J.P., Lucien A., Grynberg A. Trimetazidine increases phospholipids turnover in ventricular myocyte. Mol Cell Biochem 1997; 175: 153–62.
8. Tabbi-Anneni I, Lucien A., Grynberg A. Trimetazidin effect on phospholipid synthesis in ventricular myocytes: consequences in -adrenergic signaling. Fundam Clin Pharmacol 2003; 17: 51–9.
9. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Грачев С.В. Влияние триметазидина на внутриклеточную концентрацию ионов Ca²⁺ в промиелоцитах линии HL-60 человека. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(5): 62–7.
10. Глезер М.Г. Предуктал МВ в эпоху доказательной медицины. Уроки клинических исследований. М., ООО Компания «Медиком», 2009: 20.
11. Оганов Р.Г., Глезер М.Г. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология, 2007; 3: 4–13.