

a demonstrat utilitatea utilizării Ipidacrinei în tratamentul neuropatiilor de tunel al nervului radial.

Deoarece Ipidacrina influențează pozitiv evoluția PAI, probabil, acest preparat ar putea fi utilizat cu succes și în tratamentul complex al neuropatiilor axonale cu etiologie determinată cum ar fi neuropatia diabetică, alcoolică, uremică, în hipotireoidism, în cadrul hepatitelor cronice etc.

Concluzii

Ipigrix (Ipidacrin) influențează pozitiv evoluția clinică și ameliorează indicii electrofiziologici ai conductibilității în fibrele motorii și senzoriale ale nervilor periferici la pacienții cu polineuropatie axonală idiopatică.

Preparatul este bine tolerat de pacienți. Reacții adverse importante n-au fost înregistrate.

Deoarece preparatul Ipigrix (Ipidacrin) influențează pozitiv evoluția polineuropatiei axonale idiopatice, el ar putea fi utilizat cu succes și în tratamentul complex al altor polineuropatii axonale cu etiologie determinată (diabetică, alcoolică, uremică etc.).

References

- Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. Oxford: University Press, 2001.
- Smith AG, Singleton JR. Diabetic Neuropathy. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2012;18(1):60-84.
- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology.* 2003;60:108-111.
- Hughes RA, Umaphathi T, Gray IA, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain.* 2004;127:1723-1730.
- Kojima J, Onodera K, Ozeki M, et al. Ipidacrine (NIK-247): A Review of Multiple Mechanisms as an Antidementia Agent. *CNS Drug Reviews.* 1998;4(3):247.
- Maksimova MIu, Okhtova F, Sineva NA, et al. Neyromidin in the treatment of stage I hypertensive dyscirculatory encephalopathy. *Ter Arkh.* 2013;85(8):87-90.
- Pustokhanova LV, Morozova EM, Selivokhina OI, et al. Neuromidin in the treatment of cognitive impairment in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(3):47-52.
- Zhivolupov SA, Samartsev IN, Marchenko AA, et al. Neurophysiological monitoring of the efficacy of the complex therapy of vascular and post-traumatic encephalopathy. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(4):25-9.
- Maksimova MIu, Korobkova DZ, Sineva NA, et al. Neyromidin in ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(3):34-8.
- Maksimova MIu, Mikhailchenko VN, Sineeva NA, et al. Neuromidin in the restoration of motor functions after ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(2):25-7.
- Skoromets AA, Melnikova EV, Kairbekova EI, et al. The use of ipidacrinum in chronic brain ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(1):50-2.
- Zhivolupov SA, Samartsev IN. Central mechanisms of therapeutic effectiveness of neuromidin in the treatment of peripheral nerve lesions. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2010;110(3):25-30.
- Zhivolupov SA, Shapkova Elu, Samartsev IN, et al. Pathogenesis and new strategy in treatment of neuronal conductivity impairments in compression-ischemic neuropathies: a clinical and experimental study. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2010;110(8):41-50.
- Shirokov VA, Bakhtereva EV, Leiderman EL. Focal neuropathies: new possibilities for pharmacological treatment. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2011;111(6):49-52.
- Beliskaia GN, Popov DV, Gusev VV, et al. The use of ipidacrinum (neuromidin) in mononeuropathies. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2012;112(10):31-2.

The cardiac metabolic treatment: effects of trimetazidine

V. Cobet

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: valcobe@mail.ru. Manuscript received November 25, accepted February 15, 2014

Abstract

Background: The heart affection at is associated with energy deficiency due to oxygen dearth which alters a lot of cardiac functions, most important of them being ion pump working, myocardial contractility and relaxation. Attempting of energy synthesis improvement is an important tenet of cardiac metabolic therapy leading to clinical and functional benefits. Nowadays trimetazidine (TMZ) is admittedly recognized as a reliable remedy providing energetic gain, thereby, inhibition of mitochondrial long chain 3-ketoacyl Co-enzyme A thiolase involved in free fatty acids oxidation, shifting energy synthesis toward glucose oxidation which needs lesser oxygen consumption by up to 25%.

Material and methods: This article is aimed at the revealing of TMZ effects on patients with stable angina pectoris, ischemia-reperfusion syndrome and chronic heart failure inclusively based on evidences of A level (data of randomized trials and meta-analyses). Added to standard anti-ischemic therapy, TMZ (60 or 70 mg/day) has led to a significant increase of time and volume of physical effort, period of ST decline and angina appearing, as well as reducing of angina episodes *per day* and anti-anginal remedies' dosage.

Results: The chronic heart failure therapy supplementation by TMZ induced a more conspicuous decrease of NYHA class, preserved ventricular end-systolic and end-diastolic volumes, Tei index value, B-type natriuretic peptide blood level, while ejection fraction raised higher even in patients with diabetes mellitus.

Conclusions: It is important to emphasize the TMZ capacity to blunt the oxidative stress activity, nonspecific inflammation response and cell apoptosis during myocardial ischemia-reperfusion, to improve the function of affected and hibernating myocardium, to prevent or attenuate the cardiovascular sequels after coronary revascularization by artery bypass surgery or angioplasty with stent implantation.

Key words: heart failure, energy metabolism improvement, trimetazidine.

Tratamentul cardiac metabolic: efectele trimetazidinei

Introducere

Patogenia afecțiunilor miocardului, care duc la evoluția insuficienței cardiace (IC), este polivalentă și *per ansamblu* este tratată atât pe palierul perturbărilor funcționale ale miocardului, cât și al deranjamentelor metabolice. Metabolismul energetic reprezintă maneta, care consolidează indispensabilitatea acestora, periclitarea căruia este stabilită cu certitudine în numeroase studii clinice și fundamentale.

Cordul este vizat drept cel mai energopotent organ care, în scopul asigurării proceselor de formare și dezbinare a legăturilor actină-miozină reciclează, potrivit relației lui S. Neubauer (2007), un debit de adenozintrifosfat (ATP) de circa 6 kg/zi [1]. Sub aspectul substratului utilizat în producția compușilor macroergici principali, ATP și creatinfosfat (CrPh), cordul este considerat un „omnivor” metabolic, deoarece angrenează atât carbohidrați (glucoza și lactatul), cât și acizi grași, cetona și chiar aminoacizi [2]. În ontogeneza intrauterină carbohidrații (în special lactatul) furnizează peste 95% din stocul de ATP necesar miocardului, iar după naștere crește rata utilizării acizilor grași liberi (AGL), aceștia din urmă, fiind în cordul adult sursa principală de sinteză a energiei – circa 70% sau mai mult în condiții de suprasolicități. De notat în acest context, că energia de origine glucidică este îndeosebi importantă pentru funcția lusitropă a cordului, dat fiind aportul ei considerabil în reglarea activității pompelor, care controlează homeostazia sodiului și calciului, iar contractilitatea miocardului utilizează predilect energia eliberată în cadrul oxidării acizilor grași. Important de menționat că consumul de oxigen referitor la o unitate cantitativă de ATP este mai mare cu 15-25% în cazul utilizării acizilor grași, comparativ cu sursa glucidică și crește substanțial odată cu majorarea accesului miocardului față de AGL. Cercetările efectuate *in vitro* au stabilit, că elevarea dublă peste nivelul fiziologic al AGL în circuitul coronarian (e.g. 0,8 vs 0,4 mM/L) condiționează creșterea consumului de oxigen al miocardului cu 33% [3]. Evident, că diminuarea aprovizionării cordului cu O₂ iminente reducerii rezervei funcționale coronariene compromite competența energetică a miocardului, precum și funcționalitatea tronsonului contractil al mușchiului cardiac.

În IC, preponderent de genă ischemică, sinteza energetică în miocard este periclitată, declinul acesteia fiind în raport direct cu severitatea afectării reactivității coronariene, funcției de pompă a ventriculului stâng și a simptomelor clinice. Pe de altă parte, la pacienții cu IC este dovedită limitarea captării glucozei de către miocard și prezervarea capacității de captare a AGL, nivelul circulant al cărora elevează datorită activării neuroendocrine, în primul rând, a sistemului simpatico-adrenergic.

Ce fenomene stau la baza alterării sintezei energetice vizavi de interacțiunea patternului metabolic glucidic și cel inerent oxidării AGL și care este interfața ce poate deveni o țintă terapeutică de valoare în afecțiunile cardiace?

În prim plan este vehiculat rolul creșterii nivelului circulant al AGL (recrutați activ din țesutul adipos sub acțiunea norepinefrinei care activează lipoprotein-lipaza) și, respectiv,

a concentrației lor în sarcoplasmă, unde sub acțiunea acetyl-coenzim-A (CoA)-sintetazei sunt convertiți în esteri-CoA cu lanț lung. La cote de circa 75%, aceștia sunt transportați prin intermediul carnitin palmitoil transferazei în aparatul mitocondrial și sunt oxidați, restul (25%) fiind stocați pentru a urma acest proces mai târziu. *Beta*-oxidarea esterilor-CoA cu lanț lung rezultă în formarea a 3 compuși: *acetyl*-CoA, NADH și FADH₂ (forme reduse ale nicotinamid- și flavinadenin-nucleotizilor) sub acțiunea a 4 enzime, activitatea cărora este reglată prin mecanism „feed-back” negativ de către acești compuși. Ulterior *acetyl*-CoA este angrenat în ciclul tricarboxic de formare a NADH, pasajul electronilor în lanțul de transport electronic, determinând în consecință prin utilizarea oxigenului convertirea ADP în ATP și formarea moleculei de O₂ cu număr impar de electroni (O₂⁻, anionul superoxid, un radical liber potent).

În al doilea rând, carbohidrații (glucoza și lactatul) sunt convertiți în piruvat, care sub acțiunea piruvat-dehidrogenazei generează *acetyl*-CoA, care și în cazul oxidării AGL este angrenat în ciclul tricarboxic.

Oportun în aceste aranjamente metabolice este faptul, că *acetyl*-CoA și NADH ce se formează în cadrul *beta*-oxidării AGL inhibă activitatea piruvat-dehidrogenazei și, astfel, bruiază sinteza ATP din glucoză, care va necesita un număr mai mic de molecule de oxigen, fenomen de mare importanță în miocardul ischemic. Totodată, se produce acumularea piruvatului și conversia acestuia în lactat, acumularea protonilor și accentuarea acidozei. Creșterea numărului de protoni determină stocarea intracelulară exagerată a sodiului și calciului, corecția cărora realizată prin intermediul pompelor ionice respective necesită, de asemenea, cheltuieli de energie.

Prin urmare, inhibiția oxidării AGL și augmentarea sintezei energetice din carbohidrați grație activării piruvat-dehidrogenazei va contribui la formarea ATP-ului pe fondul unui consum redus de oxigen. Acest principiu a stat la baza conceperii tratamentului metabolic al afecțiunilor cardiace, fiind în acest sens desemnate mai multe principii:

- Reducerea nivelului plasmatic de AGL prin inhibiția lipoprotein-lipazei, efect caracteristic derivaților acidului nicotinic. Dar, administrarea remediei acipimox la pacienții cu disfuncție ventriculară ischemică, deși reduce nivelul circulant al AGL, nu se impune printr-o ameliorare notabilă a performanțelor funcționale cardiace.
- Atenuarea capacității cardiace de captare a AGL din sânge, eficacitatea abordării fiind dovedită în 13 tria-luri clinice, care au înrolat *per total* 4992 de pacienți cu afecțiuni ischemice ale miocardului. Efectul benefic al infuziei complexului glucoză-insulină-potasium (insulina reduce nu numai captarea acizilor grași, dar și nivelul lor circulant) s-a manifestat prin reducerea cu circa 22% a ratei mortalității intraspitalicești prin infarct miocardic acut [4]. Micșorarea *beta*-oxidării a acizilor grași prin infuzia preprocedurală a complexului glucoză-insulină-potasium ameliorează evoluția sindromului

de reperfuzie în operațiile pe cord deschis sau în cadrul angioplastiei coronariene, manevre frecvent asociate cu elevarea nivelurilor circulante ale AGL.

- Atenuarea activității beta-adrenergice, eficiența căreia este bazată pe 3 entități: 1) micșorarea sechestrării AGL din țesutul adipos; 2) reducerea captării AGL și potențarea transportului intracelular al glucozei (e.g. cardevilolul); 3) diminuarea activității *carnitin-palmitoil*-transferazei 1 și 2 (e.g. metoprololul).
- Reducerea transportului lanțului lung al acyl-CoA derivat de acizii grași prin membrana externă a agregatului mitocondrial datorită inhibiției *carnitin palmitoil* transferazei 1, efect inerent perhexilinei și etomoxirei. S-a stabilit că administrarea acestor remedii la pacienții cu IC (NYHA II-III) a condiționat creșterea toleranței la efort fizic, consumului maxim de oxigen și ameliorarea indicilor funcționali ai ventriculului stâng [5].
- Inhibiția fluxului de sodiu (e.g. ranolazina). Preparatul este aprobat în SUA în 2006 ca tratament adjuvant al anginei pectorale. Mecanismul de acțiune este tratat controversat, iar eficiența clinică nu are un suport de dovezi suficiente.
- Activarea oxidării glucozei. Dicloracetatul acționează în acest sens, fiind actualmente obiectivul de cercetare al diferitor studii clinice. Rezultatele acumulate, însă, evidențiază fiabilitatea terapeutică a preparatului predilect în situațiile cardiace acute, fapt determinat de proprietățile lui farmacocinetice.
- Inhibiția beta-oxidării AGL prin intermediul inhibiției *3-ketoacyl Co-enzyme A* tiolazei, enzima mitocondrială care reglează convertirea *beta-ketoacyl-CoA* în *acetyl-CoA*, care urmează să fie implicată în ciclul tricarbolic. Prin urmare, sinteza energetică este direcționată pe un palier metabolic mai rentabil în condiții de carență de oxigen: creșterea utilizării glucozei. Efectul dat metabolic este caracteristic trimetazidinei (TMZ), un derivat al piperazinei, conceput ca remediu de ameliorare a funcției cordului ischemizat prin prisma augmentării sintezei energetice pe contul carbohidraților și, totodată, creșterii afinității receptorilor către insulină, reviriment ce se află în relație inteligibilă cu glicoliza [6].

Evaluarea și atestarea eficacității acestor opțiuni ale tratamentului metabolic cardiac au adus cele mai multe și infailibile dovezi clinice (inclusiv dovezi de nivelul A oferite de trialurile randomizate și meta-analize) în favoarea trimetazidinei, remediu aprobat actualmente în peste 80 de țări.

Scopul acestei relatări a constat în relevarea efectelor clinice și funcționale ale trimetazidinei la pacienții cu diferite afecțiuni cardiace.

Autorizată inițial în Franța (1978), TMZ este astăzi utilizată în 21 de țări din Comunitatea Europeană în 3 forme farmacologice: pastile (20 mg); soluție (20 mg) pentru infuzie i/v sau pastile (35 mg). Ultima formă, TMZ (35 mg) MR (*Modified Release*) asigură eliberarea întârziată sau prelungită a substanței farmacologic active (*1-[2, 3, 4-trimethoxybenzyl] piperazine dihydrochloride*). În Republica Moldova, predizina

(Gedeon Richter) este în acest sens remediu autorizat și utilizat pe scară largă în tratamentul maladiilor cardiovasculare.

Trimetazidina a demonstrat *in vitro* abilitatea de creștere a ratei de oxidare a glucozei cu 210% în condițiile de reducere a fluxului coronarian, efect care a stimulat atestările clinice respective la pacienții cu IC, în primul rând de origine ischemică, în cadrul cărora TMZ a câștigat sufragiile de remediu antianginal [7].

Important de subliniat, că TNZ nu este vizată sub aspectul de monoterapie privind tratamentul anginei pectorale stabile, miocardului postinfarctic sau al IC, aceasta fiind o abordare metabolică aditivă la formatul farmacologic convențional. Optimizarea aprovizionării energetice a miocardului afectat prin creșterea ratei oxidării glucozei în cadrul fosforilării oxidative este o pârghie fezabilă în atingerea țintelor terapierilor existente: corecția echilibrului aport/consum de O₂, ameliorarea funcționalității pompelor ionice și contractilității mușchiului cardiac, a remodelării miocardului și spațiului lui interstițial.

Investigațiile clinice serioase dispuse să evalueze beneficiile trimetazidinei s-au desfășurat în cadrul trialurilor randomizate, placebo-controlate, care au înrolat un număr impunător de pacienți preponderent cu afecțiuni ischemice ale miocardului și IC cronică.

Trimetazidina în tratamentul anginei pectorale stabile

Una din primele relatări consistente în acest sens aparține publicației lui M. Marzilli și W. Klein (2003), prezentând rezultatele meta-analizei a 12 trialuri dublu-orb randomizate, desfășurate în perioada 1996-2001, în care estimările eficacității s-au efectuat în baza a 4 indicii: numărul de atacuri anginoase *per* săptămână, durata apariției subdenivelării segmentului ST cu 1 mm în testul cu efort, durata totală a travaliului și timpul atingerii capacității maxime de exercițiu fizic [8]. În ambele patterne de comparație: TMZ *vs* placebo sau TMZ + tratamentul standard (*i.e.* nitrații, *beta*-adrenoblocantele sau antagoniștii canalelor de calciu) *vs* tratamentul standard cu administrarea (2-4 săptămâni) a agentului metabolic s-a impus prin reducerea semnificativă a numărului de accese anginoase și de atingere a capacității maxime de efort iar, pe de altă parte, prin creșterea timpului apariției depresiei segmentului ST cu 1 mm. Totodată, autorii au adus la apel toleranța bună a remediei în diferite formule farmacologice combinate (e.g. TMZ+nitrați; TMZ+*beta*-adrenoblocante).

Evidențele studiilor multicentrice Poloneze, TRIMPOL 1 și TRIMPOL 2, de asemenea au demonstrat în mod convingător eficiența modulării metabolice prin MTZ la pacienții cu angină stabilă [8, 9].

Astfel, în studiul TRIMPOL 1, realizat pe un lot de 700 de pacienți, adăunarea TMZ (4 săptămâni, 20 mg, 3 ori/zi) la tratamentul antianginos standard a determinat: i) majorarea semnificativă a timpului total de efort fizic (486,6 *vs* 443,7 sec, $p < 0,01$); ii) creșterea semnificativă a volumului de efort fizic (10,6 *vs* 9,4 METS, $p < 0,01$); iii) prelungirea timpului de apariție a subdenivelării segmentului ST cu 1 mm (389,9 *vs* 337,8 sec, $p < 0,01$) și a episodului de angină pectorală (450,3 *vs* 251,7 sec, $p < 0,01$). În acest context, merită atenție

și faptul reducerii numărului de accese anginoase de la 3,65 *per zi* până la valoarea medie de 2,94 ($p < 0,01$).

Studiul TRIMPOL 2 dublu-orb, placebo-controlat a evaluat pe un lot de 426 de pacienți cu angină pectorală de efort eficacitatea suplínirii pe o perioadă de 12 săptămâni a tratamentului antiischemic (metaprolol, 50 mg, 2 ori/zi) cu TMZ (20 mg, 3 ori/zi) sau placebo. Analogic rezultatelor trialului TRIMPOL 1, s-a decelat ameliorarea semnificativă a statusului clinic și ergonomic al pacienților care au administrat trimetazidină, tolerabilitatea preparatului fiind calificată ca bună.

Efectul acțiunii de durată (6 luni) a trimetazidinei a fost estimat în alt studiu dublu-orb, placebo-controlat, care a înrolat 223 de pacienți cu angină pectorală de efort, la care TMZ (35 mg, 2 ori/zi) sau placebo s-a aplicat pe fundalul tratamentului cu atenolol (50 mg, 2 ori/zi), datele obținute fiind relatate mai târziu (2003) de către P. Sellier și J. Broustet [10]. Administrarea TMZ a dus la creșterea cu 44 sec ($p < 0,001$) a timpului depresiei segmentului ST cu 1 mm în cadrul testului de efort fizic față de indicele atenolol+placebo. Diferențe semnificative în favoarea formulei combinate cu TMZ au fost identificate și în privința timpului de apariție a accesului anginos ($p = 0,049$) sau de sistare a efortului fizic ($p = 0,02$). Toleranța preparatului pe toată perioada studiată a fost bună.

În 2005, sunt anunțate rezultatele trialului multicentric randomizat, placebo-controlat, TACT (*Trimetazidine in Angina Combination Therapy*) [11]. Pacienții ($n = 177$) cu angină pectorală stabilă, rezistenți la acțiunea beta-adrenoblocanților sau nitraților cu efect de durată, au fost randomizați în 2 loturi: tratament standard+TMZ (12 săptămâni, 20 mg, 3 ori/zi) și tratament standard+placebo. La sfârșitul perioadei de evaluare, s-a stabilit o ameliorare mai concludentă a indicilor față de valoarea lor inițială în grupul cu trimetazidină:

- Creșterea duratei testului cu efort fizic: 89,1 *versus* 23,6 sec ($p < 0,05$).
- Creșterea timpului de apariție a depresiei segmentului ST cu 1 mm în cadrul testului: 90,6 *versus* 16,7 sec ($p < 0,05$).
- Creșterea timpului de apariție a durerii anginoase indusă de efortul fizic: 100,3 *versus* 21,3 sec ($p < 0,01$).
- Reducerea numărului mediu de accese anginoase *per săptămână*: de la 5,6 ± 0,6 până la 2,7 ± 0,5 *versus* 6,8 ± 0,7 până la 5,1 ± 0,7 ($p < 0,01$).

Totodată, consumul nitraților cu acțiune scurtă *per săptămână* a fost practic dublu mai mic la pacienții care au beneficiat de trimetazidină. Tolerabilitatea preparatului a fost bună atât în cazul combinării lui cu beta-adrenoblocante, cât și cu nitrați.

Mult timp se considera că toleranța administrării solitare a TMZ este mai bună decât utilizarea combinată, îndeosebi cu beta-adrenoblocante. Potrivit relatării de sinteză a lui A. Ciapponi (2005) nu sunt suficiente argumente pentru această afirmație [12].

Mai mult, atât tolerabilitatea, cât și eficiența preparatului nu depinde, conform datelor trialului PRIMA, de sexul pacienților [13].

În cea mai consistentă meta-analiză a trialurilor clinice de evaluare comparativă a efectului TMZ la pacienții cu angină

pectorală stabilă au fost estimate rezultatele oferite de 218 studii placebo-controlate, care au cuprins 19 028 de pacienți [14]. Concluzia generală făcută de autorii acestei meta-analize este fără echivoc: suplínirea tratamentului antianginal standard cu trimetazidină ameliorează concludent toleranța pacienților la efort fizic, reduce numărul de accese anginoase *per săptămână* și doza medie de nitrați utilizați pentru jugularea lor, comparativ cu adiționarea placebo.

Mario Marzilli, unul din specialiștii avansați prin experiența de utilizare a trimetazidinei, a calculat și a publicat în relatarea sa (2010) valoarea medie a indicilor de beneficiu inerent asocierii TMZ la tratamentul antianginal standard în baza analizei datelor a 22 de trialuri clinice randomizate, placebo-controlate, efectuate pe un eșantion de 2786 de pacienți cu angină pectorală stabilă, în 12 din care a participat [15]:

- Majorarea duratei efortului fizic cu 23,31 sec;
- Creșterea timpului de apariție a subdenivelării de 1 mm a segmentului ST cu 33,88 sec;
- Micșorarea de 1,44 ori a numărului de episoade anginoase *per săptămână*;
- Reducerea de 1,29 ori a frecvenței utilizării trinitratului gliceril (donator de oxid nitric) *per săptămână*.

Trimetazidina nu reduce frecvența contracțiilor cardiace și tensiunea arterială, fapt care poate constitui o premisă importantă privind atingerea unui efect antiischemic notabil în combinație cu *beta*-adrenoblocantele, față de formula combinată cu nitrații sau antagoniștii canalelor de calciu [16]. În combinație cu *beta*-adrenoblocante TMZ a demonstrat eficiență superioară la pacienții cu ischemie silențioasă. În studiul lui G. Marazzi și colab. (2007), suplínirea pe o perioadă de 6 luni a TMZ la tratamentul antiischemic standard a dus la o reducere mai mare a numărului de episoade de ischemie silențioasă, comparativ cu grupul placebo [17].

Ischemia silențioasă asociază miocardul siderat sau hibernat după infarct miocardic acut și este un predictor al pronosticului nefavorabil. Trimetazidina ameliorează substanțial funcționalitatea miocardului siderat sau hibernat prin limitarea consecințelor energetice negative ale ischemiei, facilitând contractilitatea acestuia pe fundalul optimizării raportului între cantitatea de ATP format și a oxigenului consumat.

Revirimentul energetic asigurat prin TMZ asupra miocardului s-a manifestat în studiul multicentric din Rusia TRIUMPH (906 pacienți cu angină pectorală stabilă care au administrat agentul metabolic (70 mg/zi), adiționat la tratamentul convențional timp de 8 săptămâni) atât prin ameliorarea indicilor impactului ischemic, cât și a calității vieții, evaluată prin *Seattle Angina Questionnaire* [18]. Chestionarul dat, adaptat pentru estimarea calității vieții la pacienții cu angină stabilă de efort, are drept suport 5 entități: limitarea fizică, stabilitatea și frecvența anginei, satisfacția terapiei și percepția maladiei. Pot fi menționate și unele relatări privind eficiența TMZ în tratamentul anginei instabile.

Astfel, X. Chen și M. Ye (2009) au evaluat la această categorie de pacienți efectul TMZ (60 mg/zi), adiționată la tratamentul convențional pe o perioadă de 6 luni [19]. Comparativ cu lotul de referință (pacienții care au administrat numai tratament convențional), TMZ a condiționat

beneficii notabile: i) micșorarea ratei incidenței infarctului miocardic acut (3,3 vs 13,3%; $p < 0,05$); ii) micșorarea cu 50% a numărului de spitalizări determinate de evoluția anginei pectorale ($p < 0,05$); iii) micșorarea ratei aritmiilor cardiace (10 vs 20%; $p < 0,05$) și a cazurilor de exacerbare a IC (8,3 vs 18,3%; $p < 0,05$). În plus, acțiunea trimetazidinei s-a impus printr-o diminuare semnificativ mai pronunțată ($p < 0,01$) a nivelului circulant al endotelinei-1, predictor important al prognosticului insuficienței cardiace.

Trimetazidina s-a dovedit a fi un remediu efectiv în ceea ce privește micșorarea numărului de atacuri anginoase în timpul procedurilor intervenționale asupra cordului, precum și prevenirea sau atenuarea elevării postprocedurale a markerilor leziunilor miocardului [20].

Suplinită la formatul terapeutic standard al pacienților expuși la cateterizare cardiacă sau *by-pass*, trimetazidina reduce semnificativ riscul exacerbării postprocedurale a disfuncției ventriculului stâng [21].

Efectul cardioprotector al trimetazidinei în infarctul miocardic acut și sindromul ischemie-reperfuzie.

Evoluția și pronosticul infarctului miocardic acut (IMA) este indispensabilă de zona necrozei care, la rândul său, depinde de nivelul critic al stocului energetic al cardiomiocitului. Ischemia miocardului care persistă pe parcursul IMA, cât și ulterior, influențează nemijlocit calitatea restabilirii energetice și funcționale a cordului. Periclitarea respirației mitocondriale este asociată de formarea excesivă a radicalilor liberi de oxigen, iar produsele impactului oxidativ alterează fosforilarea oxidativă. În acest context, tratamentul metabolic îndreptat spre sinteza creatinfosfatului, la un consum redus de oxigen, este o abordare terapeutică inteligibilă.

Într-un studiu randomizat, TMZ a fost administrată (40 mg/kg) cu 20 min înainte de tratamentul trombolitic, precum și după (60 mg/zi), pe toată perioada de staționar a pacientului cu IMA [22]. Evidențele clinice și paraclinice au fost comparate cu datele lotului de referință (pacienții care după recanalizarea prin tromboliză au urmat numai tratament antiischemic standard: remedii antiplachetare și anticoagulante, *beta*-adrenoblocante, nitrați, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I). Trimetazidina a redus semnificativ numărul de accese anginoase și doza medie de nitrați ($2,0 \pm 0,5$ vs $10,0 \pm 2,0$ mg/zi; $p < 0,001$). Deși TMZ n-a influențat notabil activitatea serică a creatinkinazei (markerul leziunii miocardice), în primele 6 ore de la debutul IMA, micșorarea semnificativă a acesteia se atestă după 12 ore, reculul devenind maxim pentru perioada cuprinsă între 15-18 ore, deci când are loc demarcarea finală a zonei de necroză. Revascularizarea coronariană declanșează paradoxul de reperfuzie și activarea stresului oxidativ. Elevarea dialdehidei malonice (produsul peroxidării lipidice), după 12 ore din momentul redresării fluxului coronarian, a fost dublu mai mică pe fundalul administrării TMZ, iar restabilirea acesteia până la nivelul bazal s-a produs mult mai rapid (7-8 vs 11-12 zile).

Efectul cardioprotector al trimetazidinei în IMA, estimat prin gradul de atenuare a stresului oxidativ, a fost confirmat și de X. Dong și colab. (2007), care au evidențiat valori semnificativ mai reduse ale concentrației serice a dialdehidei ma-

lonice pe fundalul tratamentului metabolic pentru perioada 8-24 de ore după terapia de reperfuzie [23]. Mai mult ca atât, autorii au stabilit, că odată cu diminuarea ratei de formare a speciilor agresive de oxigen și azot sub acțiunea TMZ (40 mg/zi, 2 săptămâni), are loc un declin cantitativ mai pronunțat al endotelinei-1 în sânge, deprecierea fiind statistic veritabilă timp de 7 zile după reperfuzie. Atât dialdehida malonică, cât și endotelina-1, au valoarea predictivă certă asupra severității injuriilor și disfuncției cardiace.

Rezultatele trialului European dublu-orb, EMIR-FR (*European Myocardial Infarction Project-Free Radicals*) au demonstrat pe un lot de 19725 de pacienți cu IMA, că infuzia venoasă a TMZ (120 mg/48 ore) ameliorează evoluția infarctului la pacienții care n-au beneficiat de tratament trombolitic [24]. Datele obținute au demonstrat că reducerea ratei de formare a radicalilor liberi de oxigen este în consonanță cu nivelul de prezervare a compușilor macroergici. Hipoxia, activarea hemoxigenazei și oxidarea catecolaminelor, acumularea protonilor și acidoza sunt condiții care asociază deficitul energetic și facilitează sinteza speciilor agresive de oxigen. Totodată, la pacienții care au administrat TMZ s-au constatat și niveluri circulante majorate ale componentelor sistemului glutatation-redox (*i.e.* glutatation-reductaza și glutatation-peroxidaza). În concentrația plasmatică mai mare decât 100 $\mu\text{mol/L}$, trimetazidina sporește considerabil capacitatea sistemelor endogene de captare a anionului superoxid, această proprietate fiind tratată drept un mecanism important al acțiunii antiischemice și antioxidante a preparatului.

Cardioprotecția iminentă administrării *i/venoase* a trimetazidinei a fost dovedită și în alt studiu randomizat, dublu-orb realizat pe un lot de 96 de pacienți cu IMA expuși angioplastiei, în care TMZ a fost administrată preprocedural, *i/v*, 160 mg/48 ore [25]. Comparativ cu rezultatele lotului de referință (angioplastia+placebo), restabilirea segmentului ST în raport cu nivelul de izolinie a fost mai evidentă și rapidă pe fundalul acțiunii trimetazidinei: 245 ± 30 versus 156 ± 31 microV în primele 6 ore ($p = 0,044$).

Fezabilitatea defensivei antioxidante intra- și extracelulare anunță un factor cu aport nemijlocit asupra riscului complicațiilor cardiace după infarct. Sunt importante în acest context datele lui R. Belardinelli (2007), care confirmă eficiența TMZ, adiționată la tratamentul trombolitic la pacienții cu IMA, prin micșorarea cu până la 50% a incidenței fibrilației atriale, anginei pectorale și a ratei mortalității pe o perioadă de supraveghere de 6 luni [26].

Redresarea circuitului coronarian (după angioplastie sau tratament trombolitic) reprezintă un impact asupra miocardului, determinat, în primul rând, de paradoxul de reperfuzie. Activarea stresului oxidativ și creșterea expresiei citokinelor proinflamatoare, accentuarea leziunilor endoteliale și recrutarea celulelor proinflamatoare sanguine, deficitul energetic, surplusul de protoni, ioni de hidrogen și calciu sunt pârgurile principale ale acțiunii alterative a reperfuziei asupra miocardului. Toate acestea pot fi, în parte, atenuate de TMZ.

P. DiNapoli (2008) prezintă mai multe dovezi privind efectele cardioprotectoare ale trimetazidinei în cadrul măsurilor antiischemice aplicate asupra miocardului [27]:

- ▶ Administrarea TMZ cu 3 zile înainte de angioplastie previne elevarea nivelurilor circulante ale markerilor inflamației (IL-1, IL-6, TNF-alpha) în primele 48 de ore ale perioadei postprocedurale.
- ▶ Suplinirea TMZ la tratamentul standard al IMA determină o reducere mai concludentă a concentrației serice a proteinei C reactive, comparativ cu tratamentul standard, efect identificat pe o perioadă destul de lungă (până la 18 săptămâni). Nivelul circulant al proteinei C reactive este un predictor de valoare al pronosticului cardiopatiei ischemice și complicațiilor cordului ischemizat.
- ▶ TMZ crește cu circa 40% expresia NOsec pentru perioada reperfuziei miocardului în operațiile pe cord deschis, evaluată prin conținutul ARNm. Sub acest aspect, este inteligibil și efectul TMZ de ameliorare a reactivității vasculare periferice mediate prin endoteliu la pacienții cu IMA suportat. Oxidul nitric se manifestă *per se* drept un factor cu acțiune antiischemică redutabilă, fapt care îi justifică valoarea de factor cardioprotector endogen.
- ▶ TMZ reduce rata apoptozei celulare în sindromul ischemie-reperfuzie, fapt datorat în mare parte reglării efective a homeostaziei electrolitice (în primul rând a concentrației sodiului și calciului) și acido-bazice.
- ▶ TMZ limitează cu 50% sindromul „no-reflow” sau „low-reflow” după revascularizarea coronariană, efect asociat de micșorarea conținutului plasmatic al endotelinei-1, precum și majorează zona vitalității în plan structural, metabolic și funcțional al miocardului (estimată prin indicele de salvare a miocardului) pentru perioada de reperfuzie și postreperfuzie.

Indicele de salvare a miocardului, apreciat prin rezonanța magnetică drept raportul dintre aria de risc și zona de infarct, are o putere predictivă similară indicelui zonei de necroză *per se* a miocardului privind pronosticul complicațiilor cardiovasculare majore și mortalității cardiace la pacienții cu IMA. Estimarea acestui indice se anunță importantă în demarcarea eficacității reperfuziei miocardului în infarct cu elevarea segmentului ST, realizate prin manevre de angioplastie.

Mai multe studii au demonstrat, în acest context, că administrarea orală a TMZ (60 mg/zi) cu 3-5 zile înainte de angioplastie se impune prin majorarea cu până la 37% a indicelui de salvare a miocardului, asociată cu reducerea nivelurilor circulante ale proteinei C reactive și citokinelor proinflamatoare, în primele 48 de ore ale perioadei de revascularizare a miocardului. Procedura de angioplastie cu implantare de stent prin impactul său traumatic asupra arterei coronariene și lezarea mecanică a endoteliului vascular, se consideră un factor potent de declanșare a formării excesive a radicalilor liberi de oxigen și a răspunsului inflamator nespecific exagerat. Sub acest aspect, trimetazidina administrată preprocedural este vizată ca o măsură fiabilă de protecție a miocardului de acțiunea stresului oxidativ, citokinic și deficitului de oxid nitric în perioada incipientă (≤ 72 de ore) ce urmează după angioplastie.

Unul din factorii-cheie, care promovează și determină severitatea leziunilor miocardice în sindromul ischemie-reperfuzie, este gradul de încărcătură a cardiomiocitelor cu calciu,

determinat la rândul său de declinul cantitativ al compușilor macroergici, care afectează funcționalitatea pompei de Ca^{2+} , SERCA2a. Este dovedită relația corelativă strânsă între contractura ischemică a miocardului, calitatea restabilirii funcționale a cordului și incidența aritmiilor cardiace reperfuzionale, pe de o parte, și gradul de afectare a homeostaziei calciului și metabolismului energetic, pe de altă parte. Acesta din urmă este estimat și drept un factor determinativ al remodelării miocardului după IMA suportat și al performanțelor funcționale ale ventriculului stâng. A. Kokov și colab. (2005) au constatat, că suplinirea TMZ (70 mg/zi) la tratamentul pacienților cu IMA (bisoprolol+analapril) a determinat, după 6 luni de supraveghere, o ameliorare notabilă a indicilor morfofuncționali ai cordului, evaluați prin rezonanță magnetică nucleară [28]. Potrivit mai multor relatări, incidența aritmiilor cardiace postreperfuzionale poate fi diminuată cu până la 28% prin adăugarea trimetazidinei la formulele tratamentului cardiac standard, iar valoarea presiunii telediastolice a ventriculului stâng micșorată în medie cu 25%. Ameliorarea funcției diastolice pe perioada reperfuziei este un predictor semnificativ al atenuării impactului ischemiei asupra miocardului și reducerii riscului de trecere a miocardului siderat în pattern hibernat, capacitatea contractilă a căruia este mult depreciată. Prevenirea instalării miocardului hibernat, determinată de episoade ischemice repetate și, deci, de perpetuarea deficitului energetic, este o țintă oportună a strategiilor farmacologice antiischemice. Evidențele clinice și experimentale au demonstrat, că trimetazidina poate reduce cu până la 36% incidența dezvoltării miocardului hibernat în condiții de ischemie. Atenuarea diskineziei și hipokineziei miocardului s-a corelat cu micșorarea stocului intracelular de protoni și a fost direct dependentă de activitatea pompei Na/K-ATP-aza. Efluxul adecvat al sodiului din cardiomiocit prin intermediul acesteia limitează fluxul intracelular de calciu realizat prin intermediul pompei Na/Ca-ATP-aza. Micșorarea conținutului de calciu în cardiomiocit este o premisă importantă de prevenire sau atenuare a contracturii ischemice a miocardului, aritmiei cardiace de reperfuzie, apoptozei celulare, precum și de ameliorare a restabilirii funcției miocardului siderat.

Rezultatele trialului clinic GUARDIAN privind eficiența prevenirii evoluției necrozei miocardului la pacienții cu risc de infarct, precum și a repercusiunilor IMA prin administrarea inhibitorului pompei Na/H-ATP-aza (cariporide) au demonstrat dependența eficienței preparatului de gradul micșorării conținutului intracelular de protoni și calciu. Trimetazidina crește potențialul energetic al miocardului și, prin acest mecanism, optimizează funcționalitatea pompelor ionice compromise de ischemie și reperfuzie, homeostazia intracelulară a ionilor de H^+ și Ca^{2+} și atenuază manifestările funcționale iminente.

Gravitatea consecințelor sindromului de reperfuzie este, în mare măsură, determinată și de extinderea zonelor inerente fenomenelor „no-reflow” și „low-reflow”, induse prin spasmul arteriolelor coronariene endocardice la acțiunea norepinefrinei, endotelinei-1 și stresului mecanic miocardic. Afectarea circulației coronariene în aceste zone compromise metabolismul energetic, accentuează evoluția miocardului

hibernat, condiționează declanșarea apoptozei cardiomiocitelor, apariția focarelor de micronecroză și chiar macronecroză (este cunoscut riscul dezvoltării IMA la pacienții după *by-pass* coronarian). Deprecierea numerică a celulelor cardiace este un factor potent de reducere a capacității contractile a miocardului. Potrivit datelor relatate de Y. Ruixing și colab. (2007), trimetazidina micșorează semnificativ indicele apoptotic al miocardului expus condițiilor de ischemie-reperfuție, asociată de micșorarea activității caspazei-3 (enzima intracelulară implicată în proteoliza structurilor ADN), conținutului de dialdehidă malonică și creșterea cantitativă a enzimei anti-oxidante, superoxid-dismutazei [29]. Autorii au sugerat că acțiunea antiapoptotică și antioxidantă a TMZ poate fi un pattern important al efectului pleiotrop al remediuului. Acest punct de vedere a fost ulterior consolidat și de F. Liu și colab. (2012), care au demonstrat prin aplicarea tehnicii TUNEL că trimetazidina diminuează notabil apoptoza celulelor cardiace ale ventriculului drept, mult mai vulnerabile la acțiunea factorilor proapoptotici (în primul rând hipoxia și ischemia) comparativ cu ventriculul stâng [30]. Oportună în acest context a fost corelarea inversă identificată între rata apoptozei și a expresiei micro-ARN-21, nivelul oligopeptidului fiind crescut de TMZ în raport proporțional cu declinul apoptozei. Mai mult ca atât, inhibiția specifică a micro-ARN-21 a atenuat considerabil efectul protector al trimetazidinei. Aceste 2 deconspirări importante (micro-ARN-21 reglează apoptoza, iar TMZ crește expresia acestuia) au întemeiat noi direcții de cercetare și tratament.

Un alt efect pleiotrop al TMZ privind protecția miocardului de acțiunea ischemiei și reperfuției ar fi, conform datelor investigațiilor *in vitro*, capacitatea remediuului de a crește rezistența sarcolemei la stresul de reoxigenare și hiposmotic. Trebuie menționate și concluziile expuse de Zhou și colab. (2012), care definesc efectul benefic al TMZ asupra remodelării miocardului ventriculului drept în rezultatul atenuării apoptozei, stresului oxidativ și inflamației sistemice nespecifice [31]. În concordanță cu aceste revendicări sunt și datele lui G. Martins și colab. (2012), care evidențiază niveluri circulante semnificativ micșorate ale IL-6 (un marker și mediator important al inflamației) *versus* placebo după intervenția de *by-pass* coronarian (48 ore) la pacienții care au administrat preprocedural (12-15 zile) trimetazidină în doză de 60 mg/zi [32].

Eficiența administrării TMZ (70 mg/zi) cu 2 săptămâni înainte de revascularizarea miocardului a fost demonstrată în 2 studii din Rusia, efectuate pe un lot de 520 de pacienți expuși angioplastiei sau *by-pass*-ului coronarian [33]. Trimetazidina a condiționat *vs* placebo o incidență mai redusă a infarctului miocardic intraoperator și o concentrație semnificativ mai joasă a creatinkinazei, în primele 72 de ore după intervenție. Pacienții care au administrat TMZ încă 3 ani după revascularizare au necesitat, la cote mult mai mici (4,7 *vs* 7,5%), spitalizare determinată de sindromul coronarian acut, iar incidența postoperatorie a episoadelor de angină pectorală a fost practic înjumătățită.

Așadar, trimetazidina atenuază sindromul ischemie-reperfuție și ameliorează evoluția IMA, inclusiv după corecțiile

intervenționale, prin acțiune benefică asupra componentelor preconșionării și postconșionării: creșterea potențialului energetic al miocardului, micșorarea impactului oxidativ, răspunsului inflamator nespecific, acumulării intracelulare a protonilor și calciului, inhibiția apoptozei, majorarea expresiei micro-ARN-21.

Trimetazidina în tratamentul insuficienței cardiace

Eficiența tratamentului IC este determinată, în fond, de capacitatea de ameliorare a funcției inotrope a miocardului, compromisă prin carență energetică, surplus de calciu, remodelare interstițială. Privind acțiunea benefică a *beta*-adrenoblocantelor asupra miocardului afectat drept rezultat al diminuării nivelurilor circulante ale acizilor grași și optimizării raportului oxigen consumat/ATP sintetizat, s-a prezumat și efectul pozitiv al TMZ la pacienții cu IC în cadrul adăugării acestuia la tratamentul standard. Dovezile de nivel A, obținute în studii randomizate și meta-analize, au confirmat eficiența remediuului metabolic.

D. Gao și colab. publică în 2011 rezultatele meta-analizei a 17 studii clinice randomizate, care au înrolat 955 de pacienți cu IC de origine ischemică sau non-ischemică [34]. Administrarea trimetazidinei s-a impus prin creșterea semnificativă a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), reducerea volumului telesistolic a VS ($p < 0,01$), precum și prin ameliorarea clasei funcționale NYHA a IC și a toleranței la efort fizic ($p < 0,01$). Totodată, TMZ a redus rata spitalizării pacienților, evenimentelor cardiovasculare și a mortalității generale ($p < 0,001$).

Evidențe similare au constatat L. Zhang și colab. (2012), în cadrul altei meta-analize a 16 trialuri clinice randomizate, efectuate pe 884 de pacienți cu IC cronică [35]. Autorii au relatat beneficiul cert al TMZ suplinit la tratamentul standard manifestat prin: i) creșterea FEVS cu 6,4% ($p < 0,0001$) și a timpului efectuării testului de efort fizic cu 63,75 sec ($p < 0,0001$); ii) reducerea diametrelor telesistolic și telediastolic ale VS cu peste 6 mm ($p < 0,0001$) și a concentrației sanguine a peptidului natriuretic B cu 203 pg/ml ($p = 0,0002$); iii) diminuarea (-0,57) clasei funcționale NYHA a IC ($p = 0,0003$), precum și spitalizării pacienților pe motive cardiovasculare.

Estimarea în ambele meta-analize a reducerii mai concludente sub acțiunea trimetazidinei a volumului și diametrului telesistolic al VS indică asupra ameliorării contractilității miocardului, în special, a fazei izovolumetrice, cea mai dependentă de stocul ATP. Aceasta se acordă cu evidențele de micșorare mai pronunțată a valorii indicelui Tei la pacienții care au administrat formula terapeutică combinată (TMZ, 60 mg/zi + tratament standard), în special, când IC evoluează pe fundalul diabetului zaharat [36, 37].

Diminuarea indicelui Tei indică nu numai asupra îmbunătățirii sistolei izovolumetrice a VS, dar și a relaxării izovolumetrice, revirement care se traduce în plan funcțional prin creșterea timpului de ejeție. În acest context, trebuie de remarcat datele lui G. Fragasso și colab. (2006), care demonstrează că ameliorarea notabilă a funcției contractile și diastolice la pacienții cu IC sub acțiunea TMZ (60 mg/zi, 3 luni + tratament standard) *vs* (placebo+ tratament convențional), se asociază

cu majorarea raportului CrPh/ATP în miocard, determinat prin intermediul rezonanței magnetice-P-spectroscopice [38]. Administrarea TMZ pentru o perioadă de 90 de zile a dus la creșterea raportului CrPh/ATP cu peste 75%, comparativ cu lotul de referință (placebo+tratament standard), fenomen însoțit de micșorarea cu circa 10% a valorii indicelui Tei și a volumului telediastolic al VS ($p = 0,05$), precum și majorarea semnificativă a intensității medii a efortului fizic cu 18% ($8,78 + 2,7$ vs $7,44 + 1,84$ METs, $p = 0,03$).

Sunt cunoscute mai multe studii care, aplicând metoda dată neinvazivă de evaluare a fezabilității energetice a cordului, au decelat reducerea raportului CrPh/ATP la pacienții cu insuficiență cardiacă drept o consecință a dezechilibrului dintre rata de aprovizionare a miocardului cu oxigen și cerințele metabolice curente. Pe de altă parte, ATP-ul este compartimentat în cardiomiocit, iar creatinfosfatul cedează cantitativ rapid atunci, când respirația mitocondrială este periclitată. Efectul de restabilire a raportului CrPh/ATP în miocardul afectat este inerent și *beta*-adrenoblocantelor, acesta fiind mai rezervat la administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei I.

Important de menționat, că există și dovezi privind eficiența monoterapiei cu TMZ asupra evoluției indicilor funcționali cardiaci la pacienții cu IC. Astfel, B. Hu și colab. (2011), în cadrul meta-analizei a 11 studii placebo-controlate, care *per total* au înrolat 545 de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă pe fundalul anginei pectorale stabile și diabet zaharat, au menționat că administrarea TMZ (20 mg/3 ori zi) pe diferite perioade (de la 2 săptămâni până la 2 ani, mediana – 6 luni) a determinat creșterea fracției de ejeție cu până la 6,88% și micșorarea semnificativă cu până la 11,58 ml a volumului telesistolic [39].

Așadar, datele expuse consolidează entitatea modulării metabolice (*imprimis* de conotație energetică) a miocardului, drept un vector terapeutic oportun al afecțiunilor cardiace [40], iar aparatul mitocondrial se anunță o țintă de influențare cu consecințe benefice asupra inimii [41], eficiența trimetazidinei fiind în acest context convingător desemnată pe un material probatoriu vast.

Concluzii

Efectele benefice ale trimetazidinei asupra metabolismului energetic compromis al miocardului alterat, determinate de inhibiția enzimei mitocondriale implicate în beta-oxidarea acizilor grași (*3-ketoacyl Co-enzyme A tiolaza*) și augmentarea sintezei energetice glicolitice, care necesită un consum redus de oxigen cu 15-25%, consolidează un element oportun al tratamentului metabolic al afecțiunilor cardiace în baza dovezilor de nivel A (studii randomizate și meta-analize).

Trimetazidina s-a remarcat drept un remediu care potențează semnificativ eficacitatea tratamentului standard al anginei pectorale de efort și insuficienței cardiace, inclusiv la pacienții cu diabet zaharat, cele mai pertinente evidențe fiind: reducerea incidenței durerii anginoase și a dozajului mediu de nitrați, creșterea toleranței la efort fizic, ameliorarea contractilității și relaxării diastolice a ventriculului stâng, precum

și micșorarea ratei spitalizării pe motive cardiovasculare și a mortalității generale.

Trimetazidina diminuează formarea radicalilor liberi de oxigen și intensitatea stresului oxidativ, răspunsul inflamator nespecific, ameliorează evoluția sindromului ischemie-reperfuze, statusul funcțional al miocardului siderat și hibernat, acționează ca un remediu antiapoptotic și atenuează complicațiile cardiovasculare după manevrele intervenționale de revascularizare coronariană.

References

1. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:1140-1151.
2. Siddiqi N, Dawson D, Rudd A, et al. Metabolic therapy for heart failure including diastolic heart failure. *Heart Metab.* 2012;57:18-24.
3. Halbir M, Norrelund H, Moller N, et al. Suppression of circulating free fatty acids with acipimox in chronic heart failure patients changes a whole body metabolism but does not affect a cardiac function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010;299:1220-1225.
4. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Glucose-insulin-potassium infusion as adjunctive therapy in myocardial infarction: current evidence and potential mechanisms. *Ital. Heart J.* 2004;5:727-731.
5. Ussher J, Lopashcuk G. Clinical implications of energetic problems in cardiovascular disease. *Heart. Metab.* 2006;32: 9-17.
6. Ashrafian H, Neubauer S. Metabolic modulation in heart failure: high time for a definitive clinical trial. *Heart.* 2011;97:267-270.
7. Ribeiro J. Efficacy of trimetazidine: lessons from meta-analyses. *Heart Metabol.* 2012;55:25-29.
8. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron. Artery. Dis.* 2003;14:171-179.
9. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenska M, et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine, a metabolic antianginal, in combination with a hemodynamic antianginal in stable exertion angina. TRIMPOL I, a multicenter study. *Presse Med.* 2000;29(10): 533-538.
10. Sellier P, Broustet J. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect through plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Cardiovas. Drug.* 2003;3(5):361-369.
11. Chazov E, Lepakchin V, Zharova E, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am. J. Ther.* 2005;12(1): 35-42.
12. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005;4:CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2.
13. Vasiuk Iu, Shalynova S, Shkolnic E, et al. The (PRIMA) Study. Comparison of clinical effect of trimetazidine MR in men and women. *Cardiology.* 2011;51(6):11-5.
14. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko O, et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120: 59-72.
15. Marzilli M. Vastarel MR: from decades of clinical experience in stable angina to new perspectives. *Heart Metab.* 2010;46:43-47.
16. Camitini C, Marazzi G, Rosano G. Efficacy of Vastarel MR on silent and symptomatic myocardial ischemia. *Heart Metab.* 2008;38:27-29.
17. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiology* 2007;120:79-84.
18. Makolkina V, Osadchik K. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina. *Clin. Drug Invest.* 2004;24(12):731-738.
19. Chen X, Ye M. Treatment of unstable angina with trimetazidine. *J. Geriatric Cardiology* 2009;6(2):34-39.
20. Iskesen I, Kurdal A, Esergard M, et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. *Heart Surg. Forum.* 2009;12(3):175-179.
21. Fabiani J, Ponzio A, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimeta-

- zidine during coronary artery graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1992;33(4):486-491.
22. Rebrova T, Lasukova T, Afanasev S, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Exper. Biol. Med.* 2002;134(6):647-649.
 23. Dong X, Hu D, Jia S, et al. Clinical study of trimetazidine for myocardial protection in acute myocardial infarction. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007;46(8):633-636.
 24. Akkal Z, Olson R. 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. *Eur. Heart J.* 2000;21(18):1537-1546.
 25. Steg P, Grollier G, Gallay P, et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiology* 2001;77(2-3):263-273.
 26. Belardinelli K. Efficacy of metabolic approach in ischemic heart diseases. *Heart and Metabolism.* 2007;34:24-27.
 27. Di Napoli P. Anti-ischemic cardioprotection with trimetazidine. *Heart Metab.* 2008;41:25-29.
 28. Kokov A, Tarasov I, Barbarash L. Trimetazidine effects on postinfarction remodeling of the left ventricle. *Ter. Arkh.* 2005;77(8):10-14.
 29. Ruixing Y, Wenwu L. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *J. Lab. Clin. Med.* 2007;149(3):152-160.
 30. Liu F, Yin L, Zhang L, et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression. *Intern. J. Mol. Med.* 2012;30(4):849-855.
 31. Zhou X, Li C, Xu W, et al. Trimetazidine protects against smoking-induced left ventricular remodeling via attenuating oxidative stress, apoptosis and inflammation. *Plos One.* 2012;7(7): doi:10.1371/journal.pone.0040424.
 32. Martins G, Siqueira F, Santos J, et al. Trimetazidine and inflammatory response in coronary artery bypass grafting. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012;99(2):688-696.
 33. Lopatin Y, Dronova E. Beneficial effects of long-term trimetazidine modified release therapy in patients having undergone coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2010-2011;31-32: abstr. 58, 569.
 34. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011;97(4):278-286.
 35. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiology* 2012;59(10):913-922.
 36. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2004;25:1814-1821.
 37. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. *Heart Vessels.* 2009;24:277-282.
 38. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27:942-948.
 39. Hu B, Li W, Xu T, et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin. Cardiol.* 2011;34(6):395-400.
 40. Palaniswamy C, Mellana W, Selvaraji D, et al. Metabolic modulation: a new therapeutic target in treatment of heart failure. *Am. J. Ther.* 2011;18(6):e197-201.
 41. Walters AM, Porter GA Jr, Brookes PS. Mitochondria as a drug target in ischemic heart disease and cardiomyopathy. *Circ. Res.* 2012;111(9):1222-1236.

Antigenic and genetic characteristic of influenza viruses identified in pre-pandemic, pandemic and post-pandemic periods in the Republic of Moldova

V. Eder

National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: creatacrea@yahoo.com. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 05, 2014

Abstract

Background: The influenza infection continues to be the main cause of serious infections of the upper respiratory tract, having a negative impact on the public health, health system as well as on the national economy, provoking considerable efforts of control and responsibility.

Material and methods: The samples of biological material (naso-pharyngeal exudates, tracheal-bronchial lavage and cadaveric material in the cases of death) have been collected from the patients with a clinical diagnosis of alleged flu, acute respiratory infection and heavy acute viral respiratory infection (pneumonia, bronchopneumonia and acute bronchitis), through the influenza surveillance system and the routine were used. The material collected during a pandemic and post-pandemic periods has been subjected to the laboratory research using molecular biology techniques. We have used the method of isolation of influenza viruses in the cell cultures MDCK and MDCK-SIAT and, accordingly, there have been a hemagglutinating reaction of stems isolated from influenza viruses with the corresponding serums and antigens in accordance with the requirements and recommendations of WHO.

Results: The results of antigenic and phylogenetic analysis of influenza viruses circulating in the Republic of Moldova in pre-pandemic (2008-2009), pandemic (2009-2010) and post-pandemic (2010-2011) periods are presented. The findings suggest that the displacement of the circulating seasonal influenza virus A(H1N1) by the A(H1N1)pdm virus occurred in the post-pandemic period.

Conclusions: The substitution of D222G in the hemagglutinin gene of influenza virus A(H1N1)pdm, which has been identified by the phylogenetic analysis in the patients with severe acute respiratory infections and/or in dead bodies of the people, who died in the pandemic period, may be the first "virulence marker" of the A(H1N1)pdm virus.

Key words: influenza, viral strains, antigenic, phylogenetic analyses.