

Клинические проявления атеросклероза в различных сосудистых бассейнах и их лечение

В настоящее время атеросклероз все раньше подводит человека к той критической черте, у которой начинается борьба за продление его жизни и улучшение ее качества. Начиная с этого момента очень многое зависит от того, насколько полно врач использовал все возможности для уменьшения ишемического повреждения органов и снижения риска развития тяжелых осложнений. Возможностям влияния на сосудистые факторы риска было посвящено заседание Киевского кардиологического общества, которое состоялось 20 марта в г. Киеве.



Научный руководитель отдела хронической сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков рассмотрел

один из способов эффективной защиты миокарда от ишемического повреждения и улучшения качества жизни пациентов с атеросклеротическими поражениями различной локализации. Речь шла о применении препарата Милдронат® (АТ «Гриндекс», Латвия), который обеспечивает блокаду синтеза карнитина.

Карнитин — природная субстанция, сходная по своей структуре с витаминами группы В, — был впервые выделен из мышечной ткани в 1905 году. Известно, что карнитин частично поступает в организм с пищей, но гораздо более значительная его часть синтезируется в печени и почках из γ -бутиробетаина (ГББ) с помощью фермента ГББ-гидролазы. Карнитин распределяется в организме практически во все ткани, но наибольшая концентрация вещества определяется в мышцах (H. Seim et al., 2001).

Интерес исследователей к карнитину обусловлен его важной ролью в транспорте внутрь митохондрий длинноцепочечных жирных кислот (ЖК), где последние, подвергаясь окислению, служат источником энергии для мышечных клеток (Е.С. Северин, 2004). Это основной путь образования энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) для мышц, в том числе и миокарда, и в нормальных условиях (при достаточном поступлении кислорода) он обеспечивает синтез 60–80% всего АТФ. Однако в условиях ишемии нарушается процесс удаления активированных ЖК из митохондрий, происходит их накопление, в связи с чем окисление ЖК для синтеза АТФ становится функционально невыгодным и опасным с позиции выживания кардиомиоцитов (Q. Liu et al., 2002; G. Lopaschuk et al., 2010). Парадоксально, но факт: в условиях недостатка кислорода жирнокислотный путь образования энергии становится доминирующим. Более того, одновременно активируется анаэробный гликолиз с образованием молочной кислоты в цитозоле кардиомиоцита (вне митохондрий) без участия кислорода. Данный механизм, который в нормальных условиях не имеет существенного значения в обеспечении энергией мышечных клеток, в условиях ишемии начинает играть отрицательную роль. В результате нарушения процессов производства/транспорта АТФ и накопления в митохондриях длинноцепочечных ЖК повреждаются важнейшие клеточные структуры и, если мы говорим об ишемии сердечной мышцы, происходит нарушение функции кардиомиоцитов. Последствия этого процесса с течением времени становятся необратимыми.

Очевидно, что ингибирование жирнокислотного пути синтеза АТФ и переключение на другой, энергетически более выгодный механизм образования энергии в условиях ишемии привели бы к оптимизации энергообеспечения кардиомиоцитов. В качестве такого альтернативного механизма следует рассматривать аэробный гликолиз, который является менее затратным с точки зрения использования кислорода. Аэробный гликолиз — синтез АТФ из углеводов (в основном глюкозы) путем превращения пирувата в ацетил-коэнзим А внутри митохондрии — снижает потребность в кислороде на 10–12% по сравнению с окислением длинноцепочечных ЖК.

Исходя из того что главным условием активации жирнокислотного пути является присутствие ЖК в митохондриях, очевиден и способ ингибирования данного механизма, а именно — уменьшение тканевой концентрации карнитина и ограничение возможности его использования для транспорта длинноцепочечных ЖК.

На сегодня единственным в мире фармакологическим агентом, угнетающим образование карнитина, является Милдронат®, синтезированный и предложенный в качестве терапевтического средства в 1980-е годы группой исследователей под руководством профессора И.Я. Калвиньша.

Механизм действия препарата Милдронат® связан с блокированием фермента ГББ-гидролазы и уменьшением концентрации карнитина в организме. Снижение тканевой концентрации карнитина обеспечивает ряд важнейших эффектов, благодаря которым лекарственному средству Милдронат® отводят сегодня особое место среди биорегуляторов.

Так, дефицит карнитина и связанное с ним ограничение поступления ЖК в митохондрии приводят к активации окисления глюкозы, что и обеспечивает антиишемический эффект препарата Милдронат® (T. Kizimoto et al., 1996; M. Dambrova et al., 2002).

Еще одним важным эффектом препарата Милдронат® является стимуляция синтеза оксида азота (NO) — ключевой молекулы, обеспечивающей нормальное функционирование сосудистого эндотелия и такие важные эффекты, как антиагрегантный, антипролиферативный, противовоспалительный, вазодилатирующий.

Эндотелий сосудов — «точка приложения» всех факторов кардиоваскулярного риска и место, где разыгрываются сосудистые катастрофы при разрыве атеросклеротических бляшек. В связи с этим данные исследований, свидетельствующие о способности препарата Милдронат® улучшать эндотелиальную функцию, не остаются без внимания. В частности, такие результаты были получены сотрудниками отдела хронической сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»

НАМН Украины и были доложены на Европейском конгрессе кардиологов в 2009 году. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) оценивали функцию эндотелия сосудов путем измерения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) в плечевой артерии. Пациенты были рандомизированы на прием плацебо (физиологический раствор) и препарата Милдронат® в дозе 500 мг 2 р/сут. В процессе наблюдения у пациентов из группы плацебо эндотелий-зависимый вазодилататорный ответ практически не изменился, тогда как в группе приема препарата Милдронат® данный показатель увеличился почти в три раза (Л.Г. Воронков и соавт., 2009).

Следует отметить, что ПЗВД является одним из факторов, влияющих на прогноз у пациентов с ХСН; что подтверждают и результаты исследования D. Fisher и соавт. (2005), в котором 5-летняя выживаемость коррелировала с выраженностью эндотелий-зависимого вазодилататорного ответа.

Учитывая патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании и неблагоприятных исходах многих хронических сосудистых заболеваний, применение препарата Милдронат® можно рассматривать как дополнительную возможность влияния на их течение и прогноз.

Тот факт, что блокирование биосинтеза карнитина с помощью применения мельдония обеспечивает важные терапевтические эффекты, был неоднократно подтвержден в многочисленных клинических исследованиях. В одном из этих исследований продемонстрировано антиишемическое действие препарата Милдронат® у больных с тяжелой стенокардией, о чем свидетельствовали данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. В этом исследовании Милдронат® назначали в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 2 нед (И.В. Сергиенко и соавт., 2005).

Наиболее крупным исследованием, в котором изучали эффекты препарата Милдронат® у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), стало исследование MILLS II с участием 37 клинических центров. В данном исследовании присоединение препарата Милдронат® в дозе 500 мг 2 р/сут к стандартной терапии ИБС (β -блокатор, ацетилсалициловая кислота, статин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) приводило к увеличению продолжительности физической нагрузки в сравнении с плацебо через 6–12 мес наблюдения (В.Я. Дзерве и соавт., 2011).

Эффекты препарата Милдронат® были изучены не только при ИБС, но и при ХСН — в этой области накоплено много как экспериментальных (G. Hayashi et al., 1994; T. Kizimoto et al., 1994; N. Asaka et al., 1998; M. Nakano et al., 1999; G. Hayashi et al., 2000), так и клинических данных (А.О. Недошивин и соавт., 1999; В. Дзерве и соавт., 2005; Р.С. Карпов и соавт., 2006;

И.В. Серженко и соавт., 2007; В.А. Визир и соавт., 2012).

В ряде исследований получены результаты, свидетельствующие об эффективности препарата Милдронат® в восстановлении функций головного мозга после инсульта (Б.В. Гайдар и соавт., 1989; С.М. Винничук, 1991; М.Ю. Максимова и соавт., 2008; B. Svab et al., 2011). Положительные результаты его применения при неврологических нарушениях, причиной которых является сосудистая патология, объясняются способностью стимулировать синтез NO, что обуславливает вазодилатацию и улучшение эндотелий-зависимого компонента регуляции церебрального кровотока.

Интересны также данные в области лечения сахарного диабета (СД): в эксперименте Милдронат® снижал уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина у животных со стрептозотоциновой моделью диабета (J. Sokolovska et al., 2011). В клиническом исследовании было продемонстрировано улучшение чувствительности тканей к инсулину и дополнительное снижение уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных СД 2 типа на фоне длительного применения препарата Милдронат® (М.Е. Стаценко и соавт., 2008).

В последние годы обсуждается антиатерогенный потенциал препарата Милдронат®. Предполагается, что блокада синтеза карнитина способствует уменьшению образования триметиламиноксида — мощного провоспалительного и атерогенного фактора, который вырабатывается в процессе метаболизма карнитина в кишечнике под влиянием микробиоты. Интересно, что концентрация в плазме крови триметиламиноксида, как и карнитина, прямо коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых событий (Z. Wang et al., 2011; W. Tang et al., 2013). Очевидно, что, существенно уменьшая пул карнитина, Милдронат® оказывает опосредованное влияние на атеросклеротический процесс. Например, установлено, что у крыс с генетической предрасположенностью к атеросклерозу терапия препаратом Милдронат® достоверно снижает размеры бляшек в аорте наряду со снижением в тканях концентрации L-карнитина (R. Viskerts et al., 2009).



Доцент кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Татьяна Ивановна Насонова посвятила свое выступление

проблемам лечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического происхождения.

Хроническое цереброваскулярное заболевание (ХЦВЗ) — широко распространенное состояние, которое рассматривается как хронически текущее сосудистое заболевание головного мозга, проявляющееся расстройством его функций (В.А. Парфенов, И.В. Дамулин, А.А. Скородец). Кроме характерных признаков, выявляемых при проведении

магнитно-резонансной томографии (лейкоареозис, множественные лакуны и др.), ХЦВЗ проявляется умеренными когнитивными расстройствами (нарушениями памяти и других высших мозговых функций), которые выходят за рамки возрастной нормы, но не приводят к социальной дезадаптации (И. С. Манякин, 2011). Независимыми факторами значимого ухудшения когнитивных функций являются недостаточная физическая активность, депрессия, артериальная гипертензия (АГ), СД (S. T. Dekosky et al., 2011; Y. C. Yeh et al., 2013).

Однако, несмотря на определение факторов риска и наличие эффективных методов их коррекции (например, антигипертензивная, гипогликемическая терапия, прием антидепрессантов), обеспечение регресса когнитивного дефицита остается чрезвычайно сложной задачей.

В связи с этим большое внимание в настоящее время уделяется еще одному заболеванию, которое выделяют в рамках ХЦВЗ и которое ассоциируется со значимым ухудшением когнитивных функций, — болезни мелких сосудов головного мозга. Данное заболевание может быть обусловлено возрастными изменениями, анатомическими особенностями, атеросклерозом, длительным течением АГ и наличием церебральной амилоидной ангиопатии. Поражение мелких сосудов может серьезно влиять на деятельность фронтальных и субкортикальных участков коры головного мозга и играть важную роль в формировании когнитивного дефицита. Установлено, что болезнь мелких сосудов головного мозга ассоциируется с удвоением риска деменции и трехкратным увеличением риска развития инсульта (S. Warlow et al., 2003; Z. Morris et al., 2009; S. DeBette et al., 2016). Современный подход к ведению пациентов с ХЦВЗ (дисциркуляторной энцефалопатией) предусматривает эффективное воздействие на когнитивную и другие нервно-психические функции, а также вторичную профилактику инсульта. Не менее важная роль принадлежит немедикаментозной терапии, а именно — увеличению физической и умственной активности. Так, физическая активность способствует нейрогенезу в гиппокампе и неокортексе, повышает нейрональную выживаемость и усиливает ангиогенез; умственная активность способствует образованию новых функциональных связей в коре головного мозга за счет усиления нейрогенеза в зубчатой извилине.

Что касается медикаментозного лечения, то сегодня при легких и умеренных когнитивных нарушениях широко используются антиоксиданты, ноотропы, нейропротекторы и метаболические препараты. Последние способствуют нормализации функциональной активности коры головного мозга и улучшению основных когнитивных функций. Значительную доказательную базу в этой области имеет препарат Милдронат®.

В клинических исследованиях было установлено, что Милдронат® улучшает динамику неврологической симптоматики (уменьшает головную боль, головокружения, нарушения сна, утомляемость, эмоциональную лабильность) (З.А. Суслина, 2005).

Многочисленные исследования были посвящены изучению эффектов препарата Милдронат® у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Так, в исследовании, проведенном А.В. Савустьяненко и соавт. (2014), установлено, что у пациентов с разными подтипами ИИ средней и тяжелой степени тяжести Милдронат® по сравнению со стандартной терапией улучшает

показатели мозговой гемодинамики, положительно влияя на скорость кровотока во внутренней сонной, средней мозговой и позвоночной артериях. Функциональное состояние магистральных артерий головы в этом исследовании оценивали с помощью методов ультразвуковой и транскраниальной доплерографии. Пациентам назначали Милдронат® в дозе 500 мг внутривенно в течение 10 суток с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе. Общая продолжительность курса лечения составляла 3 нед.

В другом клиническом исследовании Милдронат® улучшал церебральную перфузию, за счет чего обеспечивалось повышение общей активности и темпа выполнения заданий, улучшение внимания, памяти и когнитивных функций у пациентов после инсульта в раннем восстановительном периоде (М.Ю. Максимова, 2009).

С.В. Котов и соавт. (2015) в своем исследовании показали, что применение препарата Милдронат® способствует повышению двигательной активности, оцениваемой по модифицированной шкале Рэнкина, у пациентов с ИИ в каротидном бассейне головного мозга. В этом исследовании пациенты были рандомизированы в группу стандартной терапии и группу, в которой помимо базисного лечения получали Милдронат® внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней с переходом на пероральный прием по 250 мг на протяжении 2-3 нед.

В одном из клинических исследований были изучены эффекты препарата Милдронат® у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2-3 степени, развившейся после инсульта (И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко и соавт., 2008). Установлено, что Милдронат® оказывает положительное влияние на двигательные функции у таких больных.

Согласно данным рандомизированного сравнительного клинического исследования в параллельных группах, у пожилых пациентов с АГ и когнитивным дефицитом применение препарата Милдронат® приводило к улучшению когнитивного статуса и уменьшению проявлений астении. Милдронат® в этом исследовании назначали либо для непрерывного приема на протяжении 52 нед, либо для курсовой терапии (2 курса по 3 мес в течение года). Для оценки нейропсихологических функций использовали тесты MMSE, Рейтана, Векслера, пробу на речевую активность, память и серийный счет, кинетическую пробу, шкалу MFI-20 (для оценки выраженности астении). Было показано, что лучший эффект достигается при приеме препарат Милдронат® в дозе 1000 мг непрерывным курсом (М.Е. Стаценко, С.В. Недогода, 2011).

В ходе обсуждения докладчики пришли к выводу, что блокада биосинтеза карнитина путем применения оригинального энергометаболического корректора Милдронат® — актуальное и перспективное направление в современной клинической медицине. Разнообразные эффекты препарата Милдронат®, продемонстрированные в экспериментальных и клинических исследованиях, свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований для определения его роли в лечении не только заболеваний, связанных с атеросклерозом, но также СД, антрациклин-индуцированной кардиомиопатии и других заболеваний.

Подготовили Людмила Онищук и Наталья Очеретяная



Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Наталя Очеретяная

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція +38 (044) 521-86-86
Відділ маркетингу +38 (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження +38 (044) 364-40-28

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.

Підписано до друку 20.09.2018 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB № 14866-3837P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Юридично підтверджений наклад.