

# Метаболическая кардиопротекция: фокус на мельдоний (РИПРОНАТ)



И.И. Князькова

На протяжении последних десятилетий в клинической медицине усиленно развивается так называемое метаболическое направление, основной целью которого является исследование нарушений клеточных обменных процессов при сердечно-сосудистой патологии [1]. Доказано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это заболевание, обусловленное несоответствием между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, что приводит к нарушению функции сердца [2].

В настоящее время большое внимание привлекают метаболические изменения, возникающие при неадекватном кровоснабжении миокарда. Одним из доказанных факторов патогенеза болезни наряду с ишемией, гипоксией миокарда является избыточное образование свободных радикалов в процессе окислительного стресса. Практически сразу после развития ишемии в кардиомиоцитах нарушается энергетический баланс. Эти изменения характеризуются прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением лактата, протонов, развитием внутриклеточного ацидоза, нарушением ионного гомеостаза [3]. Окислительный стресс при атеросклерозе приводит к окислительной модификации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и к повышению в них активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4]. Окисленные ЛПНП способствуют развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции за счет ингибирования синтеза и высвобождения эндотелиального оксида азота (NO) – одного из основных регуляторов нормальной функции эндотелия [5].

**Именно феномен окислительного стресса и связанное с ним окисление жирных кислот приводят к повреждению клеточных мембран и апоптозу. Эти данные явились обоснованием применения при ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) метаболической терапии, в основе которой лежит цитопротекторная защита миокарда, позволяющая улучшить сократительную функцию миокарда, уменьшить период миокардиальной депрессии на фоне реперфузионных нарушений, нормализовать электрический метаболизм клетки [6].**

Соединения, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, получили название миокардиальных цитопротекторов [7-9]. Их механизм действия связан не столько с гемодинамическим эффектом, сколько с положительным влиянием на механизмы продукции и потребления энергии, способностью к оптимизации функции дыхательной цепи, коррекции равновесия между антиоксидантной протекцией и активностью механизмов окисления свободных радикалов [10]. Кроме того, цитопротекторы оказывают непосредственное влияние на кардиомиоциты, способствуя повышению их выносливости при ишемии и таким образом

предупреждая метаболическое remodeling миокарда [11]. Наиболее часто используются внутримитохондриальные цитопротекторы, в основе действия которых лежит оптимизация метаболизма клетки в условиях ишемии и оксидативного стресса [13] (рис. 1).

**Одним из примеров цитопротекторных препаратов, широко используемых в клинической медицине в странах СНГ, является мельдоний (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат), синтезированный в 1970-х годах в лаборатории профессора И.Я. Калвиньша (Институт органического синтеза, Латвия). Данные клинических исследований позволили установить антиишемические и кардиопротекторные эффекты мельдония [17, 18].**

## Фармакокинетика

Мельдоний представляет собой низкомолекулярное водорастворимое соединение. У здоровых добровольцев после однократного приема внутрь пиковая концентрация препарата в плазме достигается через 2 ч; период полувыведения составляет 18 ч [19]. Продemonстрировано увеличение периода полувыведения мельдония после нескольких последовательных внутривенных введений до  $15,34 \pm 3,14$  ч по сравнению с однократной внутривенной инфузией ( $6,55 \pm 1,17$  ч) [20], что, по-видимому, обусловлено нелинейной кинетикой мельдония при повторных введениях, приводящей к накоплению препарата [20]. Препарат метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками [2].

Механизм действия мельдония дигидрата (РИПРОНАТ) представлен на рисунке 2.

## Фармакологические свойства

Экспериментально установлено, что препарат оказывает кардиопротекторный эффект, ингибируя уровень L-карнитина. Вследствие уменьшения концентрации карнитина происходит усиленный синтез  $\gamma$ -бутиробетаина. Последний, в свою очередь, способен индуцировать образование NO – одного из наиболее эффективных природных агентов, связывающего свободные радикалы в организме и обуславливающего такие эффекты мельдония, как снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов. В результате мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону

различных тканей, в том числе миокарда, практически не влияя на незатронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания) [22]. Кроме того, при ишемических состояниях применение мельдония способствует реализации в клетках эффекта преколондирования посредством стимуляции экспрессии необходимых для окисления сахаров ферментов и их активности, помогая клеткам подготовиться к ишемии [23].

Следует отметить, что мельдоний ограничивает транспорт только длинноцепочечных жирных кислот через оболочку клеток, а короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться. Также мельдоний, уменьшая проникновение жирных кислот в митохондрии, восстанавливает транспорт АТФ и способствует выживанию клеток, поскольку активированные жирные кислоты, накапливаясь в митохондриях, блокируют транспорт АТФ и одновременно действуют

как поверхностно-активные вещества, травмирующие клеточные мембраны и вызывающие их разрушение [24].

Среди других благоприятных эффектов мельдония следует отметить антиоксидантный. Благодаря уменьшению скорости ПОЛ и стимуляции активности эндогенных антиоксидантов мельдоний нивелирует результаты окислительного стресса [11]. Мельдоний оказывает благоприятное влияние на эндотелиальную функцию и сосудистый тонус. Так, в эксперименте мельдоний существенно уменьшал развитие атеросклеротического поражения в аорте и ее синусах [25]. Аналогично в исследовании на модели крыс с острой ишемией миокарда применение мельдония в течение 10 дней приводило к уменьшению зоны инфаркта миокарда (ИМ) [26]. Также отмечены увеличение выживаемости, благоприятное влияние на ремоделирование левого желудочка и улучшение энергетического статуса



Рис. 1. Принципиальные возможности оптимизации клеточной энергопродукции в условиях ишемии [14]  
Примечания: АТФ – аденозинтрифосфат; ГИК – глюкозо-инсулиновая смесь; СЖК – свободные жирные кислоты.



Рис. 2. Механизм действия мельдония (РИПРОНАТ)

в эксперименте у крыс на модели СН после ИМ [27]. В эксперименте на изолированных сердцах морских свинок введение мельдония приводило к уменьшению гипоксического и реперфузионного повреждения [28].

**Показано, что мельдоний также имеет благоприятное влияние при метаболических заболеваниях. В эксперименте на модели сахарного диабета (СД) введение мельдония на протяжении 6 нед приводило к снижению уровня глюкозы в крови и уровня гликированного гемоглобина, повышению толерантности к глюкозе и предотвращению диабетической нейропатии [29]. В другом исследовании на модели СД у крыс мельдоний оказывал корригирующее влияние на эндотелиальную функцию [30].**

#### Терапевтическая эффективность

Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований у пациентов со стабильной стенокардией (MILSS, MILSS I, MILSS II) [32-34], ИМ [35], а также при аортокоронарном шунтировании [36]. Отмечены положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов, улучшение показателей физического и, частично, психологического компонента качества жизни пациентов [37]. Мельдоний оказывает физиологическое регулирующее, тренирующее воздействие на организм, вследствие чего также разрешен для применения здоровыми людьми [38].

#### Ишемическая болезнь сердца

В работе М. Н. Михайловой и соавт. [39] продемонстрирована не только клиническая эффективность, но и хорошая переносимость мельдония при его использовании в комплексной терапии лиц пожилого и старческого возраста с хронической ИБС. Достоверно сократились число ангинозных приступов в течение суток, их продолжительность, интенсивность, а также потребность в нитроглицерине, что сопровождалось достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением показателей теста с 6-минутной ходьбой. У 56% участников исследования имело место уменьшение степени депрессии сегмента ST. Клинический эффект применения препарата проявлялся на 5-7-е сутки лечения и достигал максимума к концу 3-й недели.

При комбинированном лечении стабильной стенокардии как наиболее частой формы течения ИБС [40] одной из ключевых задач является профилактика ангинозных приступов и эпизодов безболевой ишемии миокарда, которые

чаще регистрируются у лиц пожилого возраста [41]. Применение мельдония в составе комбинированной терапии на протяжении 12 нед у больных стабильной стенокардией II-IV функционального класса (ФК) приводило к уменьшению количества эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, уменьшению средней длительности и суммарной длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, что подтверждает антиишемический эффект этого препарата [42].

В открытом контролируемом исследовании [43], включавшем 117 пожилых пациентов с ИБС, изучено влияние мельдония на параметры окислительных процессов и эндотелиальной функции. В основную группу вошли 67 больных (средний возраст – 75,4±0,5 года), принимавших дополнительно к общепринятой терапии мельдоний в дозе 500 мг/сут в течение 12 нед. Участники группы сравнения (средний возраст – 74,0±0,6 года  $p>0,05$ ) получали только общепринятую терапию. Продemonстрировано, что дополнительное назначение мельдония сопровождалось улучшением субъективных клинических проявлений заболевания: уменьшением выраженности одышки, периодичности головокружения и утомляемости, увеличением переносимости физической нагрузки [44]. Кроме того, отмечены снижение интенсивности процессов ПОЛ в ЛПНП и повышение синтеза/секреции NO, способствующие в целом нормализации функции эндотелия сосудов и увеличению переносимости физической нагрузки. **Такой потенциально антиатерогенный эффект препарата на окислительную модификацию ЛПНП теоретически можно объяснить способностью мельдония потенцировать ингибирование процесса окисления ненасыщенных жирных кислот в ЛПНП и/или снижать в ЛПНП уровень ненасыщенных жирных кислот – основных субстратов процесса ПОЛ.**

#### Коронарная ангиопластика

Особое значение применение кардиопротекторов приобретает при коронарной ангиопластике, сопряженной с риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (дисфункция миокарда с развитием огушенного миокарда с нарушением локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), нарушение гемодинамики, аритмии) [45]. Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [46]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества

СЖК при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца [47]. В многочисленных исследованиях доказана роль активации процессов ПОЛ на фоне снижения активности защитных антиоксидантных ферментных систем организма в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда [48]. Метаболические нарушения и свободнорадикальные процессы также являются основными патогенетическими факторами при развитии дисфункции миокарда во время коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения [49].

В работе Е.Е. Ильиной [50] изучалась эффективность мельдония и триметазидина у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в предоперационном и послеоперационном периодах коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. **При применении мельдония и триметазидина до и после операции у пациентов наблюдались уменьшение приступов стенокардии уже в предоперационном периоде на 29,5 и 15,3% соответственно, отсутствие признаков ишемии миокарда по данным суточного мониторинга ЭКГ.** Этому соответствовало уменьшение числа желудочковых нарушений ритма сердца до операции на фоне применения мельдония и триметазидина на 31,2 и 18,2% соответственно. При назначении кардиопротекторов в пред- и послеоперационном периодах отмечено улучшение общей и локальной сократимости уже до операции: увеличение фракции выброса ЛЖ на 6,86 и 5,39%, уменьшение индекса нарушения локальной сократимости на 3,05 и 5,43% на фоне лечения мельдонием и триметазидином соответственно. После проведения коронарного шунтирования фракция выброса ЛЖ достоверно увеличилась на 12,41 и 8%, индекс нарушения локальной сократимости достоверно уменьшился на 12,98 и 10,08% на фоне лечения мельдонием и триметазидином соответственно. На фоне терапии мельдонием и триметазидином уменьшилось содержание маркеров ПОЛ и увеличились показатели защитных антиоксидантных систем; также имело место ограничение активности кардиоспецифических ферментов в крови в 1-е сутки после операции, что свидетельствует об уменьшении степени ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. При этом максимальная активация антиоксидантных ферментов отмечается при

#### СПРАВКА «ЗУ»

Недавно на фармацевтическом рынке Украины появился новый препарат мельдония европейского производства – Рипронат (компания World Medicine). Рипронат выпускается в парентеральной и пероральной лекарственных формах: раствор для инъекций 100 мг/мл по 5 мл в ампулах № 10, капсулы по 250 мг (№ 40 и 60) и 500 мг (№ 60). В острых клинических ситуациях лечение, как правило, начинают с внутривенного введения Рипроната по 500-100 мг/сут (1-2 ампулы), а через 10-14 дней переходят на прием препарата в пероральной форме. Длительность курса терапии Рипронатом обычно составляет 4-6 нед, лечение можно повторять 2-3 раза в год.

использовании в предоперационном периоде мельдония. Таким образом, в пред- и послеоперационном периоде назначение мельдония в составе комплексного лечения больных стабильной стенокардией II-III ФК, которым проводится коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, уменьшает развитие ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда.

**По данным ряда исследований, мельдоний является безопасным лекарственным средством, хорошо переносится пациентами пожилого и старческого возраста с ИБС и СН.**

#### Сердечная недостаточность

В рамках многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого параллельного рандомизированного исследования [37] изучены клиническая эффективность и безопасность мельдония в сравнении с дигоксином у 120 больных с СН II ФК на фоне хронической ИБС. В сравнении с плацебо на фоне курсового лечения мельдонием (1-1,5 г/сут) возрастает сократительная и насосная функция ЛЖ, повышается физическая работоспособность, у 63 (78%) больных снижается ФК СН. Авторы считают, что мельдоний может рассматриваться как перспективный препарат для комбинированного лечения СН на фоне хронической ИБС.

В исследовании А.О. Недошивина и соавт. [51] изучено изменение качества жизни больных с ХСН на фоне терапии мельдонием (по 250 мг 4 р/день в течение 30 дней). Показано, что лечение мельдонием в дозе 1 г/сут *per os* может способствовать повышению качества жизни пациентов с ХСН.

Таким образом, фармакологическая коррекция энергетического метаболизма открывает новые перспективы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Многообразие фармакологических свойств мельдония, среди которых противоишемический, антиангинальный, метаболический и другие эффекты, наряду с его безопасностью и хорошей переносимостью подтверждены в ряде экспериментальных и клинических исследований. Полученные к настоящему времени клинические данные свидетельствуют о том, что включение мельдония в схему комбинированной терапии пациентов с ИБС повышает эффективность консервативного медикаментозного лечения и интервенционных вмешательств, в том числе в гериатрической когорте.

Список литературы находится в редакции.

