

Метаболическая терапия при ишемической болезни сердца: осознанная необходимость, подтвержденная практикой

История активного создания метаболических препаратов и использования их при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) началась еще в 60-е годы XX века. Одним из первых лекарственных средств, которые были использованы с целью улучшения метаболизма миокарда, была глюкозо-инсулино-калиевая смесь (ГИК). Ее применение приводило к увеличению потребления глюкозы, синтеза гликогена и уменьшало высвобождение адипоцитами свободных жирных кислот (СЖК). В 1962 г. Содди-Поллярис в небольшом нерандомизированном исследовании показал, что применение ГИК улучшало раннюю выживаемость больных с острыми формами ИБС. Это же подтвердили более поздние проспективные рандомизированные исследования ECLA и DIGAMI, в которых было отмечено значительное снижение показателя смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда, на фоне введения ГИК. Однако в большинстве работ, включающих в курс лечения назначение ГИК, была выявлена существенная зависимость эффекта от дозы вводимого препарата, что, естественно, осложняло его применение. Инфузионная форма выпуска ГИК также несколько ограничивала широкое внедрение данного препарата в клиническую практику.

Дальнейший поиск новых метаболических средств ознаменовался появлением препаратов гутимин и амтизол. Эти препараты были названы антигипоксантами за их способность проникать внутрь клетки, стабилизировать мембрану митохондрий и оптимизировать их функцию. В условиях гипоксии гутимин и амтизол предотвращали угнетение дегидрогеназ цикла Кребса и разобщение окисления и фосфорилирования, увеличивая тем самым продукцию АТФ в условиях дефицита кислорода. Кроме того, гутимин и амтизол обладали способностью уменьшать потребности миокарда в кислороде благодаря ингибированию нефосфорилирующих видов окисления — микросомального и свободнорадикального. В результате кислород экономился для потребления в энергопродуцирующих окислительных реакциях в митохондриях. Гутимин и амтизол были близки к идеальным метаболическим средствам и по своему действию имели все основания для широкого применения в клинической практике в качестве кардиопротекторов. Однако этого не произошло, вероятно, из-за того что исследования проводились на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова под руководством профессора В.М. Виноградова, и научная работа имела оборонную направленность.

Следующим этапом развития метаболической терапии и улучшения энергообмена миокарда было применение средств, способствующих потреблению и анаболизму макроэргических соединений — АТФ, витаминов группы В (особенно В₁, В₆, В₁₂), инозина (рибоксина), инозита (который также считается витамином группы В). Применение данных лекарственных средств было достаточно широко распространено, да и в настоящее время они продолжают назначаться, однако опыт их клинического применения показал низкую эффективность такой терапии.

Очевидно, что с фармакологической точки зрения введение АТФ извне

практически бесполезно, т. к. данное вещество в организме образуется в больших количествах. Использование же предшественника АТФ — инозина (рибоксина) также не может способствовать увеличению количества «готового» АТФ в клетках миокарда, поскольку как доставка дериивата пурина, так и его проникновение в клетку в условиях ишемии значительно снижается. А о содержании инозита в организме вообще судить невозможно, так как это вещество достаточно широко распространено в природе и встречается во многих продуктах питания — овощах, мясе, цельных зернах, фруктах, растениях в виде гексафосфата или фитиновой кислоты. Поэтому его отсутствие в организме как макроэргического соединения фосфата вообще маловероятно.

Качественно новым этапом в истории метаболической терапии стало создание класса ингибиторов окисления СЖК. На сегодняшний день в этом классе выделяют прямые ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы-I (пергекселин, этмоксир), парциальные ингибиторы окисления СЖК (ранолазин, триметазидин, милдронат) и непрямые ингибиторы окисления СЖК (карнитин).

Основным и наиболее изученным представителем этого класса является триметазидин. Он обладает способностью избирательно блокировать последний этап 4-ступенчатой цепи реакций бета-окисления СЖК, способствует также снижению интенсивности образования из СЖК ацетил-КоА, уменьшает ингибирование ацетил-КоА на активность пируватдегидрогеназы, вследствие чего возрастает аэробный путь окисления глюкозы и увеличивается синтез АТФ. Поскольку окисление глюкозы требует меньше молекул кислорода, чем окисление СЖК, создают предпосылки для возрастания энергетической устойчивости клетки к условиям ишемии.

Похожий механизм действия имеет получивший широкое распространение в странах СНГ препарат милдронат, способный путем блокирования переноса через мембраны митохондрий СЖК снижать их окисление, стимулируя окисление глюкозы.

Третьим представителем ингибиторов окисления СЖК является ранолазин. Помимо его способности частично блокировать окисление СЖК, он стимулирует гликолиз, вызывает селективное ингибирование позднего натриевого потока, снижает индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием и тем самым улучшает перфузию и функциональные возможности миокарда. Достаточно высокая эффективность ранолазина подтверждена результатами исследований MARISA (в качестве монотерапии) и CARISA (в комбинации с бета-блокаторами). Высокая антиишемическая эффективность ранолазина у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST была подтверждена в недавно опубликованных результатах исследования MERLIN-TIMI 36, показавших, что препарат обладает не только антиишемической, но и достаточной антиаритмической активностью. Однако в Украине на сегодняшний день данный препарат не зарегистрирован.

Непрямой ингибитор окисления СЖК — карнитин — является эндогенным соединением и образуется из аминокислот

лизина и метионина в печени и почках. Он играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА. В одном из самых больших исследований с применением карнитина — CEDIM было показано, что длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка. Кроме того, положительный эффект от применения препарата получен при тяжелых черепно-мозговых травмах, гипоксии плода, отравлении угарным газом и т. д., однако большая вариабельность курсов применения и не всегда адекватная дозовая политика затрудняют интерпретацию результатов таких исследований. В настоящее время пока не получено достаточной доказательной базы для применения карнитина у больных ИБС.

Таким образом, перечень препаратов, способных, согласно данным экспериментальных и открытых пилотных клинических исследований, улучшать энергетический метаболизм и, соответственно, функцию миокарда, в настоящее время довольно обширен. Но все же продолжается поиск новых лекарственных средств с достаточной эффективностью действия, которые могли бы широко использоваться в клинической практике.

Особое место в структуре метаболических препаратов занимают лекарственные средства, полученные из растительного сырья. Принципиально важно, что речь идет не о биологически активных добавках, а именно о лекарственных препаратах, действие которых существенно отличается. Интерес клиницистов к натуральным лекарственным препаратам подтвержден многовековой практикой использования лекарственных растений. Приверженность и врачей, и пациентов к препаратам, произведенным из лекарственных растений, объясняется несколькими причинами: они в значительно меньшей степени вызывают побочные реакции, как правило, хорошо переносятся, а современные технологии производства значительно повышают их эффективность и поднимают препараты, полученные из лекарственных растений, на качественно новый уровень.

В настоящее время на отечественном рынке появился новый лекарственный препарат Неокардил производства «Универсальное агентство «Про-Фарма» (Украина). В составе этого препарата содержится уникальная комбинация селективных фитомолекул, полученных из экстрактов лекарственных растений, производимых компанией Naturex (Франция). Селективные фитомолекулы — это современная генерация высокотехнологических соединений растительного происхождения. Селективные фитомолекулы отличаются высокой концентрацией определенных фитохимических фракций, высокой степенью их очистки, эффективностью и безопасностью, доказанной многочисленными клиническими исследованиями in vivo. В состав одной капсулы входят стандартизированные экстракты плодов боярышника (150 мг), корня пуэрарии (50 мг) и листьев гинкго билоба (50 мг). Данная комбинация лекарственных растений является оригинальной и не имеет аналогов.

Ожидаемые лечебные эффекты Неокардила определяются входящими в его состав активными компонентами лекарственных растений, точно выверенное соотношение экстрактов в принципиально новой полученной форме — в виде фитомолекул.

Боярышник применяется в медицине очень давно, упоминание о нем встречается еще в древнегреческом трактате, датированном I в. н.э. Сегодня же это лекарственное растение используют при лечении стенокардии, артериальной гипертензии, аритмии, нейроциркуляторной дистонии и т. д.

Боярышник — ценный источник биологически активных веществ, таких как флавоноиды, тритерпеновые кислоты, фенольные соединения и кумарины. Они снижают АД, улучшают сократительные свойства миокарда, уменьшая при этом возбудимость сердечной мышцы, способствуют нормализации сна.

В проведенных клинических исследованиях было доказано, что применение экстракта боярышника в комплексном лечении ИБС способствовало повышению толерантности к физическим нагрузкам.

По данным метаанализа 8 рандомизированных, двойных слепых плацебо контролируемых исследований, экстракт боярышника достоверно повышает сердечный выброс у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хорошо переносится.

Согласно данным более позднего метаанализа 14 исследований, включение экстракта боярышника в состав комплексной терапии пациентов с ХСН различной степени тяжести способствовало достоверному повышению переносимости физических нагрузок и уменьшению одышки.

Еще один компонент в составе Неокардила — экстракт корня пуэрарии, который обладает способностью снижать вязкость крови и проявляет антитромботическое действие. Это лекарственное растение является традиционным в китайской медицине и служит ценным источником такого изофлавоноида, как пуэрарин.

По результатам исследований in vivo пуэрарин проявляет значительный кардиопротекторный эффект при острой ишемии миокарда, обладает антиоксидантным свойством, способностью снижать уровень общего холестерина в крови, а также оказывает нейропротекторное действие в условиях ишемии головного мозга.

Результаты двойного слепого параллельного исследования показали, что дополнительное применение экстракта корня пуэрарии в комплексном лечении пациентов с коронарным атеросклерозом способствовало улучшению функции и структуры коронарных сосудов.

В настоящее время активно изучается терапевтический потенциал еще одного изофлавоноида в составе пуэрарии — генистеина — для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета, в частности катаракты и ретинопатии.

В состав Неокардила входит экстракт листьев гинкго билоба, который содержит около 40 ингредиентов (флавоноидные гликозиды, терпеновые соединения) и способствует улучшению памяти, нормализует процессы клеточного

обмена, а также улучшает кровообращение. Как свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, экстракт гинкго билоба эффективен при лечении когнитивных и неогнитивных симптомов деменции. Он также улучшает реологические свойства крови, микроциркуляцию и мозговое кровообращение, оказывает антитромботическое действие. Активные компоненты в составе экстракта гинкго билоба способны нормализовать выделение нейромедиаторов норадреналина, дофамина, ацетилхолина и оказывать положительное влияние на их способность связываться с рецепторами.

Кроме того, в исследованиях *in vitro* доказано, что экстракт листьев гинкго билоба оказывает антигипоксическое действие, нормализует метаболические процессы в органах и тканях, способствует накоплению в клетках макроэргических соединений, повышению утилизации кислорода и глюкозы. Кроме того, экстракт гинкго билоба снижает проницаемость сосудистой стенки, оказывает дозозависимое вазорегулирующее действие на сосудистую систему, стимулирует выработку эндотелийзависимого релаксирующего фактора.

В последнее время стали появляться публикации, которые демонстрируют возможность клинического применения препарата Неокардил в комплексном лечении больных с вегетососудистой дистонией (ВСД), при нарушениях сердечного ритма.

Учитывая потенциальное терапевтическое действие входящих в Неокардил компонентов, спектр его применения может быть очень широким. Существуют большие теоретические предпосылки для использования Неокардила в комплексном лечении ИБС, особенно стабильной стенокардии напряжения, ХСН, артериальной гипертензии, ВСД и т. д.

Целью нашей работы было исследование эффективности и безопасности применения препарата Неокардил в комплексном лечении больных со стабильной стенокардией.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 37 больных (18 мужчин и 19 женщин) в возрасте 50-68 лет (средний возраст — $58,5 \pm 4,5$ года) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК) СН II A стадии, 2 ФК по NYHA. Длительность заболевания составляла $10,5 \pm 1,5$ года; у 20 больных диагностирована стабильная стенокардия напряжения II ФК, у 17 больных — стабильная стенокардия напряжения III ФК. У 13 больных в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. В группу обследования были включены пациенты с ИБС, которые отмечали плохую переносимость нитратов (резкая головная боль, неадекватное снижение АД, аллергические реакции), в связи с чем препараты этой группы не назначались. Обследование и лечение больных проводились в соответствии с утвержденными стандартами (приказ МЗ Украины от 03.07.06 г. № 436) на базе кардиологического отделения Областной клинической больницы г. Харьков. Всем пациентам в исходном состоянии проводилось стандартное обследование: определение клинических и лабораторных параметров (липидный спектр энзиматическим колориметрическим методом с помощью реактивов, электролиты сыворотки крови, показатели свертывающей системы), а также инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), велоэргометрия (ВЭМ), холтеровское мониторирование ЭКГ. Стационарный этап лечения

составил 8-10 дней, после чего был продолжен амбулаторный прием препаратов, с последующей оценкой результатов терапии через месяц. Полученные лабораторные данные сравнивали с результатами обследования 14 практически здоровых добровольцев, составивших группу контроля. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Excel.

Результаты

У всех больных при поступлении отмечались жалобы на загрудинные боли с характерной иррадиацией в левую руку, под левую лопатку, возникающие после физического напряжения; снижение толерантности к физическим нагрузкам; ухудшение качества жизни.

При лабораторном исследовании у подавляющего большинства больных (30 пациентов) отмечалась гиперхолестеринемия (липопротеины очень низкой плотности $0,46 \pm 0,06$ ммоль/л, контроль — $0,14 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$; липопротеины низкой плотности $4,06 \pm 0,2$ ммоль/л; контроль — $1,89 \pm 0,19$ ммоль/л; $p < 0,05$). На ЭКГ у 24 больных (65%) отмечалась инверсия зубца Т, у 13 больных (35%) — рубцовые изменения миокарда.

После первичного обследования пациентов разделили по принципу случайной выборки на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, формам ИБС. Базисное лечение всех больных проводилось с назначением обязательных препаратов в индивидуально подобранных дозах — липидоснижающих, бета-блокаторов, ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов АПФ. Отличим в лечении больных было дополнительное назначение препарата Неокардил у пациентов 2-й группы (18 больных) по 1 капсуле 2 раза в день (суточные дозы: 300 мг экстракта боярышника, 100 мг пуэрарии лопастной, 100 мг экстракта листьев гинкго билоба).

После проведенной терапии у пациентов обеих групп отмечалось улучшение состояния: уменьшалось количество приступов стенокардии в неделю, увеличивалась работоспособность, улучшалось качество жизни. Отмечено, что положительная динамика клинических симптомов была более выраженной у пациентов 2-й группы. Для более достоверной оценки результатов динамика показателей оценивалась при поступлении больного в стационар, при выписке и через месяц лечения (табл. 1).

При анализе изменений на ЭКГ установлено, что под влиянием лечения в обеих группах происходил регресс имевшихся до лечения отрицательных зубцов Т (9 больных 1-й группы (47%) и 10 больных 2-й группы (56%); уменьшалась амплитуда отрицательных зубцов Т (6 пациентов 1-й группы (32%) и 7 пациентов 2-й группы (39%).

Основным объективным методом изучения толерантности пациентов к физической нагрузке служили данные, полученные при проведении ВЭМ, результаты которой представлены в таблице 2.

После проведенного лечения в обеих группах отмечалось увеличение среднего изменения максимально достижимой нагрузки: в 1-й группе — на $8,59 \pm 13,75$ W, во 2-й группе — на $8,84 \pm 12,80$ W. При проведении ВЭМ отмечалось увеличение длительности нагрузки, при этом уменьшалась суммарная и максимально достижимая на пике нагрузки ЧСС, уменьшался суммарный средний уровень смещения сегмента ST и уровень систолического АД.

Результаты ВЭМ до и после лечения имели большую положительную динамику у больных 2-й группы. Влияния проводимого лечения на изменение

Показатель	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кол-во приступов стенокардии в неделю	12	5	11	4
Работоспособность (субъективная оценка пациентом в баллах (макс-5)	2	3	2	4
Качество жизни (субъективная оценка пациентом в баллах (макс-5)	2	3	2	4

Показатель	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Среднее время до возникновения депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм, с	428,48 ± 148,92	476,84 ± 152,58	419,65 ± 156,84	480,60 ± 184,68
Среднее время до возникновения приступов стенокардии, с	462,25 ± 152,48	484,52 ± 198,34	448,24 ± 146,32	490,25 ± 185,69

гемодинамических параметров — ЧСС и АД в обеих группах больных выявлено не было.

Все пациенты переносили назначенную терапию хорошо. Случаев возникновения побочных эффектов, требующих отмены препарата не отмечалось.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что препарат Неокардил обладает антиишемическим эффектом, способствует более экономной работе миокарда и улучшает клинические проявления заболевания.

Выводы:

1. Препараты метаболической терапии, положительно влияющие на выраженность симптомов заболевания и улучшающие качество жизни пациентов, в настоящее время являются неотъемлемым компонентом комплексной терапии ИБС.

2. Результаты исследования продемонстрировали, что стандартная терапия пациентов с ИБС стабильной

стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с применением метаболического препарата Неокардил может повышать толерантность к физической нагрузке, увеличивать время до возникновения приступов стенокардии, оказывать антиишемический эффект, пролонгировать время до возникновения депрессии сегмента ST при проведении ВЭМ, улучшать качество жизни больных.

3. Неокардил является эффективным средством метаболической терапии, обладающим антиишемическим действием.

4. Учитывая хорошую переносимость, эффективность и безопасность, Неокардил может быть рекомендован в качестве средства метаболической терапии для лечения ИБС у больных со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

5. Необходимо дальнейшее проведение исследований препарата при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Список литературы находится в редакции.



Неокардил

Оригінальна комбінація селективних фітомолекул

Природний захист мозку, серця та судин

Екстракт глоду

Екстракт пуерарії

Екстракт гінкго

Дія:

- ✓ антиагрегантна*
- ✓ антиатеросклеротична*
- ✓ антиаритмічна*
- ✓ спазмолітична*
- ✓ гипоглікемічна*

Реклама лікарського засобу. Категорія відпуску без рецепта. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем та обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення № UA/11357/01/01 від 28.01.2011 року. Власник реєстраційного посвідчення: ТОВ "УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО ТРІО-ФАРМА", Україна, 03115, м. Київ, вул. Котельникова 1, об'єкт "Виробництво ТРІО-ФАРМА", Україна, 08200, Київська обл., м. Ірпень, вул. Центральна, 113А. На основі екстрактів виробництва NATUREX, Франція.

*European Journal of Pharmacology, Volume 578, Issue 2-3, 14 January 2008, P. 157-170; Biol. Pharm. Bull., Volume 25 (10) 2002, P.1328-1332; PubMed: Planta Med. 2002 Nov., 68 (11). Европейский Фармакологический журнал, Обсужд. 578, Питание 2-3, 14 Сняе 2008, стор. 157-170; Биологический Фармацевтический бюллетень, Обсужд. 25(10), 2002, стор. 1328-1332; PubMed: Planta Med., Листопад, 2002, 68(11)

PROPHARMA