

Метаболическая терапия в лечении сердечно-сосудистой патологии

По материалам V Национального конгресса «Людина та ліки – Україна»,
20-22 марта, г. Киев

Несмотря на то что вопросы, связанные с применением метаболической терапии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, на сегодня остаются дискуссионными, эта проблема продолжает разрабатываться международными экспертами, что связано с необходимостью поиска дополнительных возможностей улучшения исходов у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В ходе одного из секционных заседаний конгресса и.о. заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Долженко представила доклад, посвященный доказательной базе эффективности применения Милдроната в лечении ИБС:



— Несмотря на существование современной базовой медикаментозной терапии и внедрение новейших интервенционных методов лечения кардиологической патологии, а также тромболитической терапии, проблема общей кардиопротекции на сегодня не решена, напротив — поставлен ряд новых вопросов о предотвращении не только ишемических, но и реперфузионных (постокклюзионных) повреждений миокарда.

Результаты обзора зарубежной литературы свидетельствуют о том, что поиск путей эффективной цитопротекции при ишемических/реперфузионных повреждениях миокарда на протяжении ряда лет осуществляется в различных направлениях.

Еще в 1991 г. известный ученый, профессор R. Ferrari опубликовал результаты экспериментального исследования по изучению эффективности тиоловых соединений в снижении окислительного стресса и улучшении функции митохондрий при ишемическом повреждении кардиомиоцитов.

В 2007 г. представлены данные по применению вещества растительного происхождения — силибинина — с той же целью: для обеспечения эффективной кардиоцитопротекции при экспериментально индуцированном инфаркте миокарда.

В 2011 г. экспертами Британского общества по кардиоваскулярным исследованиям и Рабочей группы по клеточной биологии Европейского кардиологического общества был проведен анализ результатов изучения внутриклеточных процессов, происходящих при ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда, который позволил сделать вывод о том, что важнейшей мишенью при этом являются митохондрии кардиомиоцитов, которые задействованы в кардиопротекторном механизме ишемического и фармакологического пред- и посткондиционирования.

В настоящее время продолжается поиск новых молекул для увеличения содержания АТФ в кардиомиоците, выявления наиболее эффективного транспорта через митохондриальные каналы медикаментозных препаратов, увеличивающих энергетический баланс кардиомиоцита. В ходе этого поиска сформировалось мнение о целесообразности дополнительного применения метаболической терапии для повышения энергетического баланса кардиомиоцитов.

Для того чтобы обсуждать вопросы, связанные с использованием метаболической терапии при ИБС, необходимо напомнить о тех процессах, которые обеспечивают энергоснабжение сердечной мышцы, а также о том, как они изменяются в условиях ишемии миокарда.

Известно, что сердечная мышца использует для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) два основных субстрата — глюкозу и

свободные жирные кислоты (СЖК), которые преобразуются в АТФ в митохондриях кардиомиоцитов в аэробных условиях путем окислительного фосфорилирования. Этот процесс является гораздо более эффективным по сравнению с анаэробным преобразованием глюкозы, в результате которого также образуется АТФ, однако в меньших количествах. Снабжение энергией миофибрилл, образующих сократительный аппарат кардиомиоцитов (потребность этого аппарата в АТФ составляет примерно 80% от общего потребления клеткой энергии), происходит за счет митохондриальной АТФ. Таким образом, устойчивая работа сердца невозможна без постоянного притока кислорода.

Другой формой энергии, легко мобилизуемой при необходимости, является макроэргическое соединение — креатинфосфат (КФ), молекулы которого образуются на внешней мембране митохондрий благодаря активности фермента креатинфосфокиназы, катализирующего прямую реакцию преобразования АТФ в КФ. Молекулы КФ более удобны для осуществления транспорта внутри клетки, тогда как молекулы АТФ сосредоточены в участках синтеза и расхода энергии.

При ишемическом повреждении миокарда в условиях гипоксии, прекращения доступа субстратов к клеткам и удаления из них продуктов обмена, усиления ацидоза (закисления) прекращается синтез АТФ в митохондриях, происходит быстрое снижение уровня КФ и АТФ и, таким образом, нарушается образование энергии в клетках.

В условиях ишемии и нарушенного энергоснабжения из всех структур кардиомиоцитов в наибольшей степени страдает сократительный аппарат — миофибриллы, вследствие чего нарушается сократимость сердца в целом. Снижение сократительной функции сердца является одним из защитных механизмов, направленных на сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов на протяжении некоторого периода ишемии. Однако при длительной ишемии, усугублении дефицита энергии, усиления ацидоза происходит повреждение клеточных органелл и гибель клеток.

Давно известен тот факт, что зона ишемии миокарда может быть уменьшена с помощью сосудорасширяющего фактора — окиси азота (NO). Именно этот механизм лежит в основе эффекта нитратсодержащих препаратов, которые на протяжении долгого времени используются в лечении приступов стенокардии. Однако со временем пришло понимание того, что сосудорасширяющие лекарственные средства, положительно влияющие на сердечно-сосудистую гемодинамику, не решают в полной мере данной проблемы, поскольку повторяющиеся эпизоды ишемии при стенокардии способствуют торможению метаболизма, развитию гипертонии миокарда и, как следствие, ишемической обратной дисфункции левого желудочка сердца.

Таким образом, для предотвращения или снижения выраженности ишемического повреждения миокарда необходимо было найти способы влияния на патогенетические звенья процесса с целью восстановления баланса между поступлением кислорода и потребностью в нем миокарда.

Данные, полученные в ходе изучения возможностей влияния на патогенетический каскад ишемического повреждения миокарда, позволили сделать вывод о том, что наиболее эффективными в этом

отношении являются препараты, действие которых направлено на основное звено метаболизма миокарда в условиях ишемии — окисление СЖК в ишемизированных кардиомиоцитах и высвобождение дополнительного кислорода на потребности миокарда.

К таким препаратам, доступным на украинском фармацевтическом рынке, в частности, относятся препараты триметазидин и Милдронат.

В настоящее время мы располагаем результатами экспериментальных и клинических исследований, а также богатым практическим опытом использования в лечении пациентов с ИБС препарата Милдронат, обладающего уникальным механизмом действия. Милдронат подавляет синтез и реабсорбцию карнитина, снижает транспорт длинноцепочечных СЖК в митохондрии, предотвращая повреждение мембран митохондрий. При этом короткоцепочечные СЖК могут свободно проникать в митохондрии и окисляться, таким образом, препарат не оказывает токсического действия на дыхание этих органелл. В результате в митохондриях включается альтернативный путь образования энергии путем окисления глюкозы. Кроме того, под влиянием Милдроната в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина, который способствует биосинтезу NO, регулирующий тонус сосудов. В отличие от Милдроната триметазидин тормозит в митохондриях бета-окисление всех СЖК — и длинноцепочечных, и короткоцепочечных, что не препятствует накоплению их активированных форм в митохондриях. Кроме того, действие триметазидина не проявляется при высокой концентрации СЖК, что обуславливает нецелесообразность его применения при остром коронарном синдроме, тогда как эффект Милдроната не зависит от концентрации СЖК и сохраняется длительное время. Это подтверждают и данные, полученные российскими исследователями, согласно которым применение Милдроната у пациентов с инфарктом миокарда способствует улучшению выживаемости, снижению сердечно-сосудистой смертности, снижению частоты развития таких осложнений, как острая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция и др.

В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МИЛСС I (Милдронат в Лечение Стабильной Стенокардии) изучали эффективность и безопасность

различных доз Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получавших стандартную базисную терапию.

В схему базисной терапии были включены β-адреноблокаторы, антиагреганты (аспирин в суточной дозе 100-325 мг или клопидогрель 75 мг/сут), статины, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и нитроглицерин короткого действия для купирования приступов стенокардии. В исследовании участвовали пациенты со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, подтвержденной во время проведения коронарной ангиографии или во время теста с нагрузкой, больные с перенесенным инфарктом миокарда, чрескожной ангиопластикой или аортокоронарным шунтированием в анамнезе.

Как показали результаты исследования, в процессе лечения наблюдались значимые увеличение продолжительности физической нагрузки в группе пациентов, получавших Милдронат в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В остальных группах величина прироста либо не достигала достоверных значений (в группах приема Милдроната в дозе 150 и 1500 мг 2 раза в сутки), либо тенденция к ее увеличению не наблюдалась, как это произошло в группе приема Милдроната в дозе 50 мг 2 раза в сутки и группе плацебо.

Кроме того, в группе пациентов, принимавших Милдронат в дозе 500 мг 2 раза в сутки, отмечены значимые положительные изменения продолжительности периода до появления депрессии сегмента ST, времени до развития ангинозного приступа, увеличение максимально достигнутой нагрузки и уменьшение количества приступов стенокардии и/или таблеток потребляемого нитроглицерина. Увеличение толерантности к физической нагрузке и снижение функционального класса стенокардии были также наиболее выраженными среди этих пациентов. Таким образом, лечение Милдронатом на протяжении 12 недель обеспечило лучшие показатели эффективности при использовании этого препарата в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Эти результаты согласуются с данными исследования МИЛСС II, в котором изучали эффективность и безопасность длительного перорального приема Милдроната в дозе 500 мг 2 раза в сутки на фоне базисной терапии ИБС у пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК. Исследование МИЛСС II проводилось в 37 исследовательских центрах четырех стран — Латвии, Литвы, России и Украины. Результаты исследования показали, что через 12 мес лечения в группе Милдроната продолжительность выполнения физической нагрузки увеличилась на 10%, тогда как в группе плацебо — лишь на 2,4%, при этом пациенты из группы Милдроната могли выполнять велоэргометрию в среднем на 13% дольше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (p=0,009). При анализе подгрупп пациентов также выявлено, что терапия Милдронатом способствовала увеличению продолжительности выполнения велоэргометрии пожилыми пациентами (старше 70 лет). Кроме того, 12-месячная терапия Милдронатом увеличила продолжительность выполнения нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм в среднем на 13,6% по сравнению с исходными показателями в отличие от

Таблица. Основные исследования по влиянию Милдроната на когнитивные функции

Автор	Диагноз	n	Продолжительность, нед	Результаты
Ветра А., 2001	ОИ, ЧМТ	60	4	Улучшение самообслуживания и когнитивных функций
Суслина З., 2002	ОИ	45	3	↓ степени гемипареза ↓ невропатического дефицита ↑ кратковременной и оперативной памяти ↑ Тест Рейтана, Векслера и КЖ
Дамулин И., 2006	После ОИ, ДЭ	60	6	↑ MMSE, шкала Тинетти, проба Шульце
Суслина З., 2007	ДЭ	67	3	↑ кратковременной и оперативной памяти ↑ Тест Рейтана, Векслера и КЖ ↓ клинической симптоматики
Суслина З., 2007	ДЭ	50	3	↑ Тест Рейтана, Векслера и КЖ ↓ клинической симптоматики

Примечание. ОИ — острый инсульт, ЧМТ — черепно-мозговая травма, ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия, КЖ — качество жизни.

плацебо. Таким образом, исследование продемонстрировало, что у больных со стабильной стенокардией терапия Милдронатом в дозе 1000 мг/сут в комбинации с базисной терапией способствует значительному повышению толерантности к физической нагрузке.

На сегодня накоплены данные, свидетельствующие о перспективах применения Милдроната у пациентов с сочетанием такого заболевания, как хроническая сердечная недостаточность, с ИБС и сахарным диабетом 2 типа, у больных, перенесших инфаркт миокарда и реваскуляризацию, при диабетической периферической сенсорной полинейропатии, хронических нарушениях мозгового кровообращения, обусловленных наличием артериальной гипертензии (АГ).

Заведующая кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталья Константиновна Мурашко рассказала о роли метаболической терапии в лечении острой и хронической ишемии мозга у пациентов с артериальной гипертензией.



— Цереброваскулярная патология уже давно перешла из разряда отдельно взятой медицинской проблемы в проблему социальную. Прогрессирование сосудистого поражения головного мозга приводит к значительному ограничению трудоспособности, а на

поздних стадиях нарушает способность к самообслуживанию и значительно снижает качество жизни пациента. Доказано, что церебральный инсульт — ведущая причина инвалидизации (92%, из которых 76% приходится на долю тяжелой инвалидизации). Поражение сосудов при этой патологии является системным, а нарушения одновременно развиваются как на макро-, так и микрососудистом уровне. Ключевым звеном повреждения мозга является ишемический, или глутаматный, каскад, который многие исследователи считают триггером эксайтотоксического повреждения и главной причиной гибели нейронов. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором и содержится в большинстве нейронов головного мозга. В условиях ишемии нарушение энергозависимых процессов обратного поглощения глутамата приводит к его накоплению в экстрацеллюлярном пространстве. Развивается каскад метаболических нарушений, среди которых ведущую роль играют процессы свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов, ответственные за непосредственное повреждение нейронов и приводящие к запуску механизма апоптоза. Учитывая, что наиболее частой причиной развития ишемии мозга является АГ, при проведении лечебных мероприятий в первую очередь следует направить усилия на контроль и достижение целевых значений артериального давления с учетом изменений циркадного ритма этого параметра. Важное место в схеме лечения таких пациентов занимают статины, антиагреганты и антикоагулянты. Кроме того, одним из важных компонентов эффективной коррекции последствий ишемических нарушений является комплексная нейроцитопротекторная терапия.

Для коррекции последствий как острой, так и хронической ишемии мозга необходимо эффективно воздействовать одновременно в нескольких направлениях, нормализуя метаболические изменения, устраняя цитокиновый дисбаланс, транскрипционные нарушения, снижая выраженность оксидативного стресса и эксайтотоксичности. К сожалению, идеальный нейроцитопротектор, способный одновременно влиять на все вышеуказанные процессы, на сегодня не найден, поэтому в клинической практике используется комплексная нейроцитопротекция.

Из большого количества доступных на сегодня нейроцитопротекторов необходимо выделить оригинальный препарат Милдронат, который уже длительное

время эффективно используется в кардиологии, тогда как в неврологической практике он стал применяться относительно недавно, продемонстрировав свою эффективность как при острой, так и при хронической ишемии головного мозга.

Необходимо отметить, что эффективность Милдроната в практике лечения пациентов с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями была подтверждена в исследованиях, проводившихся на базе крупнейших неврологических центров России (табл.).

Основными показаниями для назначения Милдроната в неврологической практике являются: нарушения кровоснабжения мозга (острые и хронические), острые нарушения кровообращения сетчатки, кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, ретинопатия (в том числе диабетическая и гипертензивная). Установлено, что применение Милдроната

у пациентов, получающих базовую антигипертензивную терапию, способствует некоторому усилению антигипертензивного эффекта.

Милдронат удобен в применении, так как выпускается в ампулах и в таблетированных формах, что позволяет использовать препарат как при острых, так и хронических нарушениях мозгового кровообращения. Рекомендованный курс лечения составляет 4-6 недель.

При использовании Милдроната в составе комплексной нейроцитопротекции необходимо учитывать фармакодинамику и фармакокинетику каждого из комбинируемых препаратов, очередность их введения и особенности заболевания. В настоящее время считается целесообразным применение комбинированной нейропротекторной схемы лечения (Афанасьев В.В., 2012) с использованием Милдроната.

Таким образом, лечение данной категории больных должно быть комплексным, с применением препаратов, способных влиять на различные звенья патогенеза этих заболеваний. В качестве одного из наиболее эффективных нейроцитопротекторов в лечении как острой, так и хронической ишемии головного мозга можно рассматривать Милдронат, обеспечивающий надежную защиту клетки от развивающегося каскада ишемического повреждения.

Безусловно, метаболическая терапия не является альтернативой базисному лечению ИБС, АГ, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, но ее сочетание с препаратами первой линии терапии этих заболеваний означает дополнительную защиту сердца и мозга от ишемии на клеточном уровне.

Подготовили **Наталья Очеретяная** и **Владимир Савченко**



Grindex

МІЛДРОНАТ®

Оригінальний препарат мельдонія

Надійний захист клітини від загибелі в умовах ішемії



• Доведена ефективна добова доза 1 г

Р.П. №UA/10815/01/01 від 21.07.2010; Р.П. №UA/3419/01/01

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельникова 1 оф 97. Виробник: АТ Гріндекс, Латвія. Вул. Крустпілс, 53, LV-105. Відпускається за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

