

Актуальные вопросы лечения хронических заболеваний, сопровождаемых синдромом ишемии: фокус на метаболическую терапию

На сегодняшний момент тенденция к старению населения наблюдается практически во всем мире – как в развитых странах, так и в развивающихся. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лица в возрасте 60 лет и старше – наиболее значимо увеличивающийся контингент населения мира. Украина также не является исключением: по прогнозам экспертов к 2050 г. в России и Украине доля лиц пожилого и старческого возраста возрастет и будет составлять около трети населения обоих стран (А.А. Котовицкая, А.А. Пастухова, 2013). Вместе с этим сохраняется тенденция к увеличению удельного веса хронических и дегенеративных заболеваний, в т. ч. и таких, которые сопровождаются синдромом ишемии.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в последние десятилетия стойко занимает одну из лидирующих позиций в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В странах Европы и Северной Америки на 1 млн населения приходится 30-40 тыс. больных ИБС. По результатам медико-статистических исследований, представленных ВОЗ, во всем мире пока не наблюдается тенденции к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от ИБС. Другой важной проблемой у таких больных является коморбидность – независимое сочетание различных заболеваний у одного пациента, которые могут оказывать взаимовлияние на течение болезней и их прогноз (И.Р. Ким, 2007). Так, наряду с ИБС не менее актуальную проблему современной медицины представляют сосудистые поражения головного мозга. Смертность в Украине по причине инсульта у мужчин в 18, а у женщин в 14 раз выше, чем в Швейцарии (О.А. Федорова, 2014). Ежегодно в нашей стране от сердечно-сосудистой патологии умирают более 500 тыс. человек, ведущее место в структуре смертности от болезней системы кровообращения занимают ИБС (51%) и мозговой инсульт (45%). Необходимо учитывать, что острые нарушения мозгового кровообращения составляют лишь «верхушку айсберга», в то время как не меньшую роль играют хронические формы цереброваскулярной недостаточности, которые обусловлены в основном атеросклеротическим поражением мозговых сосудов. Этот же механизм лежит в основе поражения и периферических сосудов. Распространенность заболеваний периферических артерий варьирует от 5,8% в США и 7% в России до 12,2 и 22,9% во Франции и Италии соответственно (Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе, Р.В. Дев, 2013) и по частоте занимает третье место после атеросклеротического поражения коронарных и церебральных сосудов (В.А. Черняк, 2008). В последнее время наблюдаются явное «омоложение» атеросклеротических процессов и манифестация заболеваний атеросклеротического генеза уже в возрасте 30-40 лет (Т.И. Насонова, 2011), что в совокупности с динамикой постарения населения планеты ведет к абсолютному росту числа ишемических заболеваний.

Патогенез ишемического повреждения тканей универсален: отсутствие в клетке кислорода – конечного акцептора электронов – тормозит активность окислительно-восстановительных процессов в дыхательной цепи, приводя к снижению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Нарушение выработки важнейшей энергоединицы, обеспечивающей базовые внутриклеточные функциональные процессы, приводит к их блокированию и в конечном итоге – к гибели клетки. Значимая роль в патогенезе ишемии отводится оксидативному стрессу. Содержание кислорода в тканях даже в условиях выраженной ишемии остается высоким. Активные формы кислорода образуются различными путями: через метаболизм арахидоновой кислоты, пероксинитрита и т. д. Накопление свободных радикалов также ведет к повреждению митохондрий, накоплению аденозинмонофосфата (АМФ), который активизирует протеинкиназную систему, усугубляя тем самым процессы деструкции клеточных мембран (А.А. Фирсов и соавт., 2012; А.М. Шилов, Л.В. Князева, 2013).

Учитывая вышеописанные механизмы ишемического повреждения, значительный интерес представляют возможности применения метаболических корректоров в условиях хронической ишемии. Среди прочих средств наше внимание привлек отечественный препарат мельдония Метамакс (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина). Механизм действия мельдония при ишемии миокарда в целом схож с триметазидином – оба препарата переключают внутриклеточный метаболизм бета-окисления жирных кислот в митохондриях на более экономный аэробный гликолиз через блокаду гамма-бутиробетаингидрокси-

лазы – фермента, превращающего гамма-бутиробетаин в карнитин. Однако в сравнении с триметазидином мельдоний имеет значительное преимущество: в митохондриях не повышается концентрация недоокисленных промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот (В.П. Михин, Ф.Е. Хлебодаров, 2010), кроме того, Метамакс обладает прямым вазодилатирующим эффектом за счет стимуляции выработки оксида азота эндотелием.

Несмотря на универсальность процессов ишемического повреждения, они имеют некоторую органную специфику. Так, характерной особенностью метаболизма сердечной мышцы в условиях ишемии является накопление недоокисленных продуктов жирных кислот, так как окисление жирных кислот для кардиомиоцитов – более приоритетный путь получения энергии (60-80%), нежели утилизация глюкозы (20-40% синтеза АТФ). В условиях ишемии кардиомиоцитам для обеспечения сократимости и выживаемости необходим достаточный синтез АТФ. Основной путь энергетического обмена связан с β -окислением жирных кислот в митохондриях, а вспомогательный путь представлен гликолизом с последующим окислением в митохондриях пирувата (Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер, 2012). Дефицит поступления кислорода в миокард сопровождается накоплением недоокисленных активных форм жирных кислот и, как следствие, разрушением клеточных мембран и блокадой доставки АТФ к органеллам клетки. Эти изменения метаболизма приводят к гибели кардиомиоцитов (О.А. Федорова, 2014).

Клинический опыт, накопленный к сегодняшнему дню, свидетельствует об эффективности мельдония при ишемическом поражении сердечной мышцы. Так, у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией II-IV функциональных классов применение мельдония на протяжении 12 нед способствовало достоверному уменьшению эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда на 63,6 и 47,2% соответственно, а также уменьшению средней и суммарной длительности ишемии миокарда, что свидетельствует об антиишемическом эффекте препарата. В схожем по дизайну исследовании дополнительное назначение данного препарата пациентам с ИБС сопровождалось субъективным уменьшением симптомов, повышением толерантности к физической нагрузке. После 12 нед приема мельдония исходный уровень перекисного окисления липидов в составе липопротеинов низкой плотности снизился на 33%, а устойчивость последних к окислению повысилась на 26%. Уровень оксида азота к концу исследования был в 1,4 раза выше исходного в исследуемой группе (А.Н. Беловол, И.И. Князкова, 2012). Практическому врачу при выборе метаболического корректора для больного кардиологического профиля следует учитывать разнонаправленность антиишемического действия мельдония. В отличие от широко назначаемой монотерапии тиотриазолином (который хотя и является высокоэффективным антиоксидантом, не обладает самостоятельным вазодилатирующим эффектом) мельдоний способствует расширению коронарных сосудов через стимуляцию выработки нитрооксида. Кроме того, мельдоний активизирует аэробный гликолиз, обеспечивающий большое количество энергии при малом потреблении кислорода в условиях гипоксии, в отличие от тиотриазолина, активизирующего анаэробный гликолиз с продукцией малого количества АТФ и большого количества лактата. Поэтому оправдано применение тиотриазолина (антиоксидантный эффект) с Метамаксом (цитот- и ангиопротекторный эффекты) для повышения эффективности метаболической терапии за счет кумуляции фармакологических эффектов двух препаратов. Сочетанное применение двух метаболических препаратов в данном случае позволяет повысить эффективность проводимого лечения.

Для повреждения нейрональной ткани характерно накопление недоокисленного продукта метаболизма глюкозы – молочной кислоты, что способствует значительному закислению среды (П.Р. Камчатнов и соавт., 2010). Эта особенность связана с тем, что в нейронах практически отсутствуют субстраты окислительного фосфорилирования. Энергодефицит и ацидоз нарушают функцию ионных каналов. Результатом являются разобщение работы ионных каналов, нарушение генерации и передачи нервного импульса, гибель клеток.

Исследование эффективности Метамакса у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I-II стадии атеросклеротического генеза, продемонстрировало улучшение основных когнитивных функций: улучшение вербальной памяти, внимания, счетных операций, снижение выраженности перцептивно-гностических расстройств, повышение общей когнитивной продуктивности. По данным Т.И. Насоновой (2011), у пациентов с ДЭ I стадии, получавших Метамакс в терапевтической дозе в течение 1 мес, отмечался статистически достоверный регресс астенического синдрома, вестибулярной атаксии и аксиальных рефлексов. У пациентов, страдающих ДЭ II стадии, при лечении отмечалось уменьшение проявления атаксии и псевдобульбарного синдрома. У пациентов с ДЭ III стадии удалось достичь положительного влияния терапии на показатели шкалы «Движение», атаксию (лобную и мозжечковую), псевдобульбарный синдром. Улучшение когнитивного статуса больных в исследуемой группе было отмечено уже через 2 нед лечения препаратом Метамакс. Практический интерес представляет тот факт, что традиционные метаболические препараты, применяемые в неврологии (актовегин, цитиколин и т. д.), не обладают самостоятельным вазодилатирующим эффектом. Метамакс у пациентов с ишемией центральных мозговых структур на фоне атеросклероза мозговых сосудов и/или гипертензивного их ремоделирования улучшает мозговое кровообращение и способствует доставке субстратов к мозговой ткани. Назначение Метамакса в комбинации с актовегином, церебролизинном, цитиколином значительно повышает качество метаболической коррекции и обеспечивает максимальную защиту нейронов в условиях ишемии.

Применение Метамакса патогенетически обосновано и при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей. По данным И.Ю. Головач (2012), использование мельдония у пациентов с перемежающейся хромотой в течение 24 нед приводило к достоверному увеличению показателя абсолютного расстояния перемежающейся хромоты (ACD). Так, пациенты, получавшие лечение мельдонием при выполнении функциональной нагрузки, продемонстрировали прирост показателя с 371 до 602 м (62%). Такой эффект объясняется многогранным антиишемическим действием Метамакса, который в сравнении с традиционно применяемым L-аргинином способен влиять не только на NO-зависимую вазодилатацию, но и нормализовать энергообмен клетки, а также оказывать цитопротекторный эффект, препятствуя перекисному окислению липидов.

Принимая во внимание существующую тенденцию к общему старению населения, клиницистам следует учитывать тот факт, что количество хронических заболеваний с синдромом ишемии, по-видимому, будет увеличиваться. Механизмы повреждения тканей в условиях ишемии универсальны, однако имеют некоторые органные особенности: так, кардиомиоциты в большей степени подвержены повреждению продуктами недоокисленных жирных кислот в условиях энергодефицита, нейроны страдают преимущественно от накопления молочной кислоты в условиях дефицита энергии для обеспечения генерации нервного импульса. Метаболический корректор Метамакс (мельдоний) оказывает разнонаправленные патогенетические эффекты: препятствует оксидативному повреждению клеток, оказывая цитопротекторный и антиоксидантный эффекты, способствует вазодилатации, обладает антипролиферативными свойствами. Эти свойства дают возможность назначать Метамакс при ишемическом поражении тканей любой этиологии в качестве базисного метаболического корректора, а при его применении в комбинации с другими метаболическими средствами – повысить эффективность метаболической терапии.

Подготовила Мария Маковецкая

