



М.Н. Долженко, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

## К вопросу о метаболическом ремоделировании миокарда

**В 2004 г. М. van Bilsen и соавт. предложили термин «метаболическое ремоделирование миокарда» для обозначения патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците. Понимание сущности нарушений метаболизма кардиомиоцита при гипоксии открывает возможности для медикаментозного воздействия – миокардиальной цитопротекции, то есть предохранения кардиомиоцита от последствий ишемии, которые могут включать: торможение окисления свободных жирных кислот (ранолазин, триметазидин, мельдоний), усиление поступления глюкозы в миокард (раствор глюкоза – калий – инсулин, что не получило подтверждения в исследованиях доказательной медицины), стимуляцию окисления глюкозы (L-карнитин), восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин), улучшение трансмиокардиального транспорта  $NAD^+/NADH$  (аминокислоты), открытие  $K^+$ -АТФ-каналов (никорандил).**

В последнее время все больше внимания уделяется тому факту, что атеросклеротическое поражение сердца является не единственным фактором, вызывающим ишемию, и более 50% инфарктов миокарда регистрируют у пациентов, не имеющих критического стеноза коронарных артерий. В связи с этим возникли предпосылки к альтернативному подходу к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с акцентом на защите кардиомиоцита как основной мишени ишемии. Известно, что в физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза (расщепление глюкозы до пирувата). Восполнение остального количества энергии для функционирования кардиомиоцита при нормальном кислородном обеспечении происходит за счет окисления свободных жирных кислот (СЖК), распад которых обеспечивает синтез АТФ до 80%. Однако СЖК по сравнению с глюкозой – менее эффективный источник АТФ, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется кислорода на 10% больше. Выраженный дисбаланс между потребностью в кислороде при окислении глюкозы и СЖК приводит к тому, что при ишемии в митохондриях кардиомиоцита накапливается большое количество недоокисленных активных форм СЖК, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования, опосредует накопление свободных радикалов,

формирование внутриклеточного ацидоза, увеличение проницаемости клеточных мембран, высвобождение внутриклеточных ферментов, накопление ионов кальция и, как следствие, нарушение сократимости сердечной мышцы. Если ишемия сохраняется более продолжительное время, то наблюдается повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и, как следствие, гибель кардиомиоцита.

**В качестве метаболической кардиопротекторной терапии у больных с ИБС прежде всего показаны средства, блокирующие парциальное окисление СЖК, – р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors).**

Именно поэтому, согласно последним публикациям Европейского кардиологического журнала за 2011-2012 гг., в частности материалам опубликованной сентябрьской дискуссии Британского общества по кардиоваскулярным исследованиям и Рабочей группы по клеточной биологии Европейского общества кардиологов, ключевым вопросом является возможность медикаментозного влияния на митохондрии кардиомиоцитов, а также поиск средств, оказывающих метаболическое воздействие, результатом которого является повышение содержания АТФ в миокарде.

Определена важность митохондриальной наполненности кальцием, что контролирует аэробный обмен веществ и обеспечение поступления АТФ в кардиомиоцит.

В то же время это может вызвать гибель клеток, так как митохондриальная перегрузка кальцием обуславливает митохондриальную деполаризацию, высвобождение цитохрома С и апоптоз или биоэнергетический коллапс и некротическую гибель кардиомиоцитов.

Уже в 1960 году было известно, что кальций проникает в клетку через митохондрии, и основной задачей являлось определение белка-транспортера. Данный субстрат был обнаружен путем поиска в базе данных митохондриальных генов. Определение геновой мишени для выявления митохондриальной перегрузки кальцием является важным шагом вперед, так как теперь потенциально есть цель для создания и определения эффективности новых препаратов и подходов, способствующих предотвращению повреждения миокарда при ишемических событиях.

Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление СЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся ранолазин, триметазидин и мельдоний. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления СЖК, что следует учитывать при использовании этих лекарственных средств в той или иной клинической ситуации.

Ранолазин – обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, способствующий повышению эффективности метаболизма, триметазидин тормозит бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот в митохондриях, блокируя



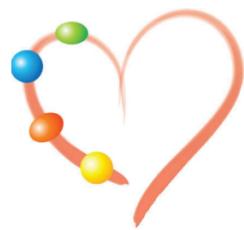
М.Н. Долженко

последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазу), что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным повышением эффективности процесса энергообразования и одновременно уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления СЖК. Однако следует отметить, что триметазидин не препятствует накоплению активированных жирных кислот в митохондриях, при этом происходит неизбежное накопление недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий.

**Милдронат (мельдоний) уменьшает интенсивность бета-окисления СЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий. Это означает, что он практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот.**

Высокая антиишемическая эффективность Милдроната (Grindex, Латвия) продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании. Установлено положительное действие Милдроната на толерантность к физической нагрузке, клинические проявления стенокардии, потребность в приеме нитратов. Отмечен антиаритмогенный эффект Милдроната, уменьшение потребности в ингибиторах

“



**Высокая антиишемическая эффективность Милдроната (Grindex, Латвия) продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании**

”

ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией, при заболеваниях периферических артерий, в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Эффект медикаментозного preconditionирования у Милдроната распространяется и на мозговые клетки, что позволяет применять препарат при сосудистых заболеваниях головного мозга: дисциркуляторной энцефалопатии, остром ишемическом инсульте, хронических цереброваскулярных заболеваниях. Препарат эффективен при сосудистой и дистрофической патологии глазного дна.

**Милдронат рекомендуется для приема внутрь или внутривенного введения в составе комплексной терапии ИБС, ХСН, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.**

Милдронат можно вводить парабюльбарно при остром нарушении кровообращения в сетчатке, гемофтальме и кровоизлиянии в сетчатку различной этиологии, тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии. Разовая доза препарата составляет 500-1000 мг, суточная – 1000 мг.

Зарегистрированный в Украине Милдронат GX – это новая соль мельдония (мельдония фосфат в таблетированной форме в дозе 500 мг, созданный как альтернатива существующим формам мельдония).

В чем заключается преимущество данной формы? Известно, что качество препарата и побочные эффекты, которые он вызывает, определяются его биодоступностью.

**Милдронат GX обладает высокой биодоступностью – 78%, и это говорит о том, что данный препарат возможно применять в таблетированной форме, инъекционное введение при такой высокой биодоступности можно не использовать. В случае амбулаторного лечения применение Милдроната per os более целесообразно.**

Очень важен высокий комплаенс при применении данного препарата – схема приема Милдроната GX 2 таблетки по 500 мг один раз в сутки утром является удобной для пациента.

Следует отметить, что у Милдроната GX расширенный спектр показаний. Например, уникальное показание – лечение периферических артерий – свойственно только Милдронату GX, так как исследование проводилось с этим препаратом. Цитопротекторные свойства Милдроната GX позволили доказать его клиническую эффективность при заболеваниях периферических сосудов, особенно при облитерирующем атеросклерозе

артерий нижних конечностей. В 2010 году было завершено проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы с двумя группами лечения по применению Милдроната GX у больных с перемежающейся хромотой MI&CI, в котором пациенты получали Милдронат GX 500 мг 2 раза в сутки. В исследовании участвовали 62 больных, у которых определялась продолжительность переносимости физической нагрузки после 24 недель приема Милдроната GX, которая увеличилась на 82,5%. Эффективность

данного препарата была статистически достоверна (p=0,026). Даже у пациентов пожилого возраста применение мельдония было безопасным.

**Особенно необходимо отметить присущий Милдронату эффект последствия, заключающийся в сохранении толерантности к физической нагрузке (измеряющейся в ACD и ICD – соответственно абсолютное пройденное расстояние и дистанция, пройденная пациентом без боли в ногах) не менее 1 мес после прекращения приема Милдроната GX.**

На сегодняшний день особенно актуальными являются экономические преимущества Милдроната GX. Рекомендуемой суточной дозировки 1000 мг можно достичь в результате приема 2 таблеток, следовательно, одной упаковки Милдроната GX достаточно на курс лечения – 1 мес.

**Таким образом, можно сделать вывод о том, что по комплаенсу, эффективности и экономической целесообразности назначение Милдроната GX является наиболее предпочтительным для украинских пациентов.**

**МІЛДРОНАТ® GX**  
мельдония фосфат

**НОВАЯ форма выпуска – НОВЫЕ возможности!**

- НОВАЯ ФОРМА ВЫПУСКА:** мельдония фосфат в виде таблеток по 500 мг
- НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ:** расширенный спектр показаний
- УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:** 1 раз в сутки
- Удобство применения: 24 часа**
- ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ**
- ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ВЫГОДА ПРИМЕНЕНИЯ**

**ТРОЙНАЯ ЗАЩИТА КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА И КАРДИОМИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ**



Милдронат® GX таблетки по 500мг №60. СОСТАВ. Действующее вещество: мельдония фосфат 500мг. ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА. Аналог гамма-бутиробетанина, угнетает гамма-бутиробетанингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт липофильных веществ через мембрану клетки. ПОКАЗАНИЯ. В комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенкардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность и дистрофическая кардиомиопатия; острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (головные инсульты и хроническая недостаточность мозгового кровообращения); заболевания периферических артерий; пониженная работоспособность, физическое перенапряжение. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ. Головная боль, диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение АД. Р.С. №101815/01/01 от 27.07.2010. ООО «УНИВЕРСАЛЬНОАГЕНСТВО «ПРО-ФАРМА», ул. Котельникова, 1, оф. 97. Производители: АО «Гридекс», Латвия, ул. Крустинас, 53, Рига, LV-1037, Латвия. Отпускается по рецепту. Для получения более детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения. Информация про лекарственное средство. Информация для использования в профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. \*Через, розничная стоимость, грн., сентябрь 2013; средняя стоимость мельдония инъекционного; милдронат капсулы, 250 мг.

