

## Мельдоний в лечении стабильной ишемической болезни сердца

## По материалам XVII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября 2016 года, г. Киев)

За последние десятилетия в клиническую практику внедрены новейшие терапевтические, хирургические и интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца (ИБС), однако проблема защиты сердечной мышцы от повреждения при остром коронарном синдроме, стабильной стенокардии и вмешательствах, проводимых с целью реперфузии миокарда, стоит по-прежнему остро. До конца не решена и проблема эффективного влияния на симптомы стабильной стенокардии, которые беспокоят пациентов с ИБС даже после проведения вмешательств и восстановления кровотока в окклюзированных коронарных сосудах. Поэтому не прекращается поиск эффективных методов кардиопротекции и воздействия на симптомы у пациентов со стабильной ИБС.

Доклад заведующей кафедрой кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Марины Николаевны Долженко был посвящен роли метаболических цитопротекторов в лечении стабильной ИБС.



Интерес к метаболической терапии в лечении ИБС обусловлен поиском оптимальных путей предотвращения ишемического/реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС — как при консервативной тактике ведения, так и при осуществлении хирургических или интервенционных вмешательств. 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.

В 1991 году известный ученый, профессор R. Ferrari опубликовал результаты экспериментального исследования по изучению эффективности тиоловых соединений в снижении оксидативного стресса и улучшении функции митохондрий при ишемическом повреждении кардиомиоцитов. В 2007 году представлены данные по применению вещества растительного происхождения (силибинина) с той же целью — обеспечения эффективной кардиоцитопротекции при экспериментально индуцированном инфаркте миокарда. Анализ результатов изучения внутриклеточных процессов, происходящих при ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда, позволил сделать вывод о том, что важнейшей мишенью при этом являются митохондрии кардиомиоцитов, которые задействованы в кардиопротекторном механизме ишемического и фармакологического пред- и посткондиционирования (Британское общество по кардиоваскулярным исследованиям и Рабочая группа по клеточной био-

В настоящее время продолжается поиск новых молекул, которые можно было бы целенаправленно использовать для стимулирования синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в кардиомиоците, для наиболее эффективного транспорта энергетических субстратов через митохондриальные мембраны. В ходе этого поиска сформировалось мнение о целесообразности дополнительного применения метаболической терапии для оптимизации энергетического обмена кардиомиоцитов.

Идея использования метаболических препаратов в составе комплексного лечения ИБС имеет серьезную научную основу.

Известно, что для синтеза АТФ в миокарде используются два основных субстрата — глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК), преобразующиеся 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 митохондриального АТФ. Таким образом, нормальная 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) нарушается синтез АТФ в митохондриях, происходит быстрое снижение уровня КФ и АТФ и, таким образом, нарушается образование энергии в клетках.

Известно, что в условиях сниженной доставки кислорода и ишемии в митохондриях кардиомиоцитов накапливается большое количество недоокисленных активных форм СЖК, которые блокируют транспорт АТФ от места синтеза в митохондриях к месту их потребления внутри клетки. Кроме того, недоокисленные формы СЖК оказывают разрушительное действие на мембрану митохондрий, нарушая работу ионных каналов, что усугубляет дефицит АТФ.

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, усилении ацидоза происходит повреждение клеточных органелл и гибель клеток.

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.

С целью изучения возможностей влияния на процессы, обеспечивающие энергоснабжение кардиомиоцитов в условиях ишемии/реперфузии, было проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований. На сегодня определены и успешно используются в клинической практике молекулы, воздействующие на наиболее важные звенья патогенетического каскада ишемии миокарда следующими путями: торможение окисления СЖК в митохондриях; облегчение поступления глюкозы в миокард; стимуляция окисления глюкозы; восполнение запасов макроэргов; улучшение трансмиокардиального транспорта кофермента NAD+/NADH, используемого в реакциях гликолиза; открытие АТФ-зависимых калиевых каналов. 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. Таким образом, терапия препаратами, обладающими способностью тормозить процессы окисления СЖК в митохондриях клеток, является патогенетически обоснованной при ИБС.

Одним из таких препаратов является мельдоний.

Мельдоний способствует включению альтернативного пути образования энергии путем окисления глюкозы и предотвращает повреждение мембран митохондрий. Мельдоний блокирует процесс бета-окисления СЖК путем торможения транспорта длинноцепочечных СЖК в митохондрии, оставляя возможность проникновения через мембрану для короткоцепочечных жирных кислот. Такой механизм исключает возможность накопления недоокисленных СЖК внутри митохондрий и токсического действия на эти органеллы, что немаловажно.

Кроме того, эффект мельдония не зависит от концентрации СЖК и сохраняется длительное время.

Мельдоний продемонстрировал в клинических исследованиях высокую антиангинальную эффективность при использовании в комплексном лечении пациентов со стабильной стенокардией. В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МИЛСС I были изучены эффекты различных доз мельдония у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (II-III функционального класса — ФК). В исследование были включены больные с перенесенным инфарктом миокарда, чрескожной ангиопластикой или аортокоронарным шунтированием в анамнезе, получавшие стандартную базисную терапию.

В этом исследовании включение мельдония в дозе 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 нед в схему комплексного лечения больных обеспечило значимое увеличение продолжительности физической нагрузки по сравнению с группой стандартной терапии.

Кроме того, в группе пациентов, принимавших мельдоний в дозе 500 мг 2 раза в сутки, наблюдались увеличение продолжительности периода до появления депрессии сегмента ST, времени до развития ангинозного приступа, увеличение максимальной достигнутой нагрузки, снижение частоты приступов стенокардии и/или уменьшение потребности в нитроглицерине, увеличение толерантности к физической нагрузке и снижение ФК стенокардии.

Эти результаты были подтверждены результатами исследования МИЛСС II, в котором прием мельдония в течение 12 нед в дозе 500 мг 2 раза в сутки на фоне базисной терапии ИБС у пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК также способствовал значительному повышению толерантности к физической нагрузке.

Таким образом, мельдоний целесообразно включать в схему лечения пациентов со стабильной ИБС с недостаточной эффективностью стандартной антиангинальной терапии, а также с планируемыми и перенесенными вмешательствами на коронарных сосудах. Перспективы применения мельдония в кардиологии широки, ведь его эффекты были изучены не только при стабильной ИБС.

На сегодня накоплены данные, свидетельствующие о перспективах применения мельдония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, 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, а также при нарушениях кровообращения в сосудистой системе глаза и внутреннего уха. Препараты мельдония с успехом применяются и в лечении пациентов с метаболическим синдромом, а также у здоровых лиц при значительных физических и умственных нагрузках, снижении работоспособности. На украинском рынке зарегистрирован препарат Метамакс (Фармацевтическая фирма «Дарница»), который лоступен нашим пашиентам и может использоваться как один из элементов длительного комплексного лечения ИБС для усиления влияния на симптомы стенокардии и улучшения качества жизни пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная** 

