

Концептуальный подход: блокада синтеза карнитина и органопротекция

В настоящее время все большее внимание уделяется дополнительным возможностям влияния на течение сердечно-сосудистых заболеваний путем повышения эффективности лечения, направленного на органопротекцию. Как показывают данные последних лет, метаболическая терапия имеет шансы стать одним из стандартных подходов в этом направлении. Возможностям цитопротекторной терапии с использованием препарата Милдронат® (мельдоний) был посвящен один из научных симпозиумов XVIII Национального конгресса кардиологов, который состоялся 20-22 сентября 2017 года в г. Киеве.

Руководитель отдела хронической сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков рассмотрел в своем докладе роль блокады синтеза карнитина в обеспечении органопротекции.

Карнитин – субстанция со структурой, похожей на витамины группы В, – был впервые выделен из мышечной ткани В.С. Гулевицем и Р.П. Кринбергом в 1905 году (Loster H., 2003). Часть карнитина поступает в организм с пищей, но еще более значительная часть синтезируется в печени и почках из гамма-бутиробетаина (ГББ) с помощью фермента ГББ-гидролазы.

Было установлено, что карнитин исполняет роль биохимического челнока, транспортируя длинноцепочечные жирные кислоты (ЖК) внутрь митохондрий, где они, подвергаясь окислению, служат источником энергии для мышечных клеток (Северин Е.С., 2004), причем в последних образовании аденозинтрифосфата (АТФ) из свободных ЖК – преимущественный путь синтеза энергии. Существует и другой источник энергии – глюкоза; процесс получения АТФ из глюкозы (аэробный гликолиз) связан с меньшим потреблением кислорода по сравнению с окислением ЖК и потому является энергетически более выгодным в условиях ишемии. Было показано, что синтез АТФ путем окисления ЖК не только не выгоден, но и опасен с позиции выживания кардиомиоцитов (Liu Q. et al., 2002; Lopaschuk G. et al., 2010). Выяснилось также, что блокада синтеза карнитина обуславливает активацию аэробного гликолиза и переход на этот более экономичный путь образования энергии, что в итоге может оказывать лечебные эффекты.

Таким образом, возникла необходимость в поиске агента, который справился бы с этой задачей.

Фармакологическим агентом, угнетающим челночный механизм образования карнитина, является Милдронат® (мельдоний), синтезированный и предложенный в качестве терапевтического средства в 1980-е годы группой исследователей из Риги (Латвия) под руководством профессора И.Я. Калвиныша (Simkhovich B.Z. et al., 1988).

Милдронат® ингибирует фермент ГББ-гидролазу, что приводит к угнетению синтеза карнитина и, соответственно, уменьшению его концентрации в тканях. В результате развиваются кардиальные и мышечные эффекты препарата Милдронат®. Показано, что применение препарата приводит к уменьшению локальных ишемических изменений в миокарде и предупреждает нарушение расслабления и сократимости кардиомиоцитов (Kizimoto T. et al., 1996; Dambrova M. et al., 2002). Еще более интересны эффекты препарата Милдронат®, связанные с увеличением концентрации ГББ, который в результате фармакологической блокады не расходуется на синтез карнитина. В результате расщепления ГББ образуются его этиловые и метиловые эфиры, которые взаимодействуют с холинергическими рецепторами в эндотелии сосудов и стимулируют синтез эндотелиальными оксида азота (NO) с помощью NO-синтазы (Sjakste N. et al., 2004). NO регулирует гемостаз и активность иммунных клеток, стимулирует вазодилатацию, обеспечивает целостность и стабильность сосудистой стенки. Дисфункция эндотелия сосудов и, как следствие, снижение биодоступности NO – важные предпосылки для прогрессирования атеросклеротического процесса и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, NO – важнейшая биологическая молекула, достаточный уровень синтеза которой играет большую роль в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Позитивные эффекты препарата Милдронат® были продемонстрированы у пациентов с различными патологическими состояниями, которые сопряжены с эндотелиальной дисфункцией: ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующими когнитивными нарушениями, дисциркуляторной энцефалопатией, диабетической полинейропатией, диабетической ретинопатией, сахарным диабетом (СД), хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Профессор Л.Г. Воронков озвучил результаты пилотного исследования, в котором изучали влияние препарата Милдронат® на функцию эндотелия у пациентов с ХСН при помощи оценки потоковозависимой вазодилатации в плечевой артерии. В двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 30 пациентов, каждому из которых с интервалом 48 ч проводили внутривенные (в/в) инфузии плацебо (физиологический раствор) или в/в инфузии препарата Милдронат® в дозе 1000 мг. Практически все больные получали также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые, как известно, сами по себе обладают способностью улучшать эндотелиальную функцию. Установлено, что в группе плацебо вазодилатирующая функция эндотелия практически не изменилась, тогда как в группе пациентов, получавших Милдронат®, эндотелийзависимый вазодилататорный ответ увеличился более чем на треть (Воронков Л.Г. и соавт., 2008).

Лектор уделит внимание перспективным направлениям в изучении эффектов препарата Милдронат®, в частности выяснению его потенциальной роли в предупреждении развития атеросклероза. В эксперименте применение препарата Милдронат® у животных с генетической предрасположенностью к атеросклерозу приводило к достоверному уменьшению размеров атеросклеротических бляшек в аорте наряду со снижением концентрации L-карнитина в тканях (Viskerts R. et al., 2009). Гипотетически антиатерогенный механизм препарата реализуется вследствие угнетения образования мощного провоспалительного и атерогенного фактора – триметиламинооксида, который является продуктом метаболизма карнитина. Концентрация триметиламинооксида в плазме крови, как и карнитина, прямо коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (Wang Z. et al., 2011; Tang W. et al., 2013).

Интересны также данные (Чернов В.И. и соавт., 2015), свидетельствующие в пользу целесообразности изучения препарата Милдронат® как агента, способного снижать риск развития антрациклиновой кардиомиопатии. Патогенетической основой антрациклиновой кардиомиопатии являются оксидантный стресс и глубокие нарушения тканевого дыхания, приводящие к снижению систолической функции кардиомиоцитов. Описанные выше механизмы действия препарата Милдронат® могут быть основой для изучения его эффективности в профилактике и, возможно, терапии данного драматического осложнения. Предполагается, что важную роль в этом может играть его способность стимулировать биогенез митохондрий через активацию синтеза NO.



Сегодня есть все основания определить Милдронат® как универсальный фармакологический биорегулятор, результаты экспериментального и клинического изучения которого демонстрируют широкие перспективы в разных областях клинической медицины. В настоящее время разнообразные свойства препарата Милдронат® находят подтверждение в доказательствах его клинической эффективности в кардиологии, неврологии, диабетологии и свидетельствуют о резонансе дальнейшего изучения эффектов препарата при других заболеваниях (СД), а также его роли как потенциального антиатерогенного агента.

Президент Ассоциации кардиологов Армении, руководитель Центра превентивной кардиологии (г. Ереван), доктор медицинских наук, профессор Парунак Зелвеян выступил с докладом «Влияние мельдония на перфузию миокарда у больных ИБС и СД 2 типа».

Профессор П. Зелвеян напомнил, что ИБС остается ведущей причиной в структуре сердечно-сосудистой смертности, а стабильная стенокардия – наиболее распространенным клиническим проявлением этого заболевания. Стандартная медикаментозная терапия, направленная на предупреждение приступов стенокардии, не всегда эффективна, и даже успешная реваскуляризация не во всех случаях означает избавление от симптомов.

Сегодня уже известен ответ на вопрос о том, почему медикаментозная терапия и хирургические вмешательства в ряде случаев не позволяют существенно улучшить качество жизни пациентов с ИБС и устранить приступы стенокардии. Одной из причин является неспособность антиангинальных препаратов с гемодинамическим и нейрогуморальным механизмами действия влиять на важное патогенетическое звено ишемии миокарда – нарушенный энергообмен кардиомиоцитов. В связи с этим особое значение приобретают терапевтические подходы, позволяющие устранить или предупредить метаболические изменения в миокарде путем оптимизации процесса энергообеспечения кардиомиоцитов. Именно таким подходом является применение препарата Милдронат® у пациентов с хронической ИБС.

Профессор П. Зелвеян озвучил результаты собственного исследования, в котором оценивали эффекты 12-недельной терапии препаратом Милдронат® и его влияние на перфузию миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) и сопутствующим СД 2 типа. Одним из критериев включения в исследование была осложненная ИБС: перенесенные коронарная ангиопластика / аортокоронарное шунтирование либо наличие значимого стеноза ($\geq 50\%$) одной или нескольких коронарных артерий.

В исследование были включены 50 пациентов, которые получали стандартную терапию ИБС (бета-блокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ, нитраты, статины, антикоагулянты). Пациентов рандомизировали на две группы, в одной из которых к стандартному лечению добавляли Милдронат® в дозе 500 мг/сут в/в на протяжении

первых 10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1000 мг/сут в течение 12 нед. Пациенты второй группы получали только стандартную терапию.

У всех больных до начала исследования и после его завершения с помощью тредмил-теста оценивали показатели толерантности к физической нагрузке и метаболический эквивалент (Metabolic Equivalents, METs), позволяющий определить потребление кислорода во время нагрузки.

Для оценки особенностей перфузии миокарда, выявления очагов гибернирующего и «спящего» миокарда, а также для выявления предполагаемых изменений на фоне терапии препаратом Милдронат® всем больным до и после исследования проводили скintiграфию миокарда в сочетании с нагрузочной пробой с последующей оценкой и сопоставлением перфузии в покое и на пике физической нагрузки.

Количественные показатели миокардиальной перфузии оценивали по среднему показателю процента накопления радиофармпрепарата в каждом сегменте миокарда, а также по стандартной 17-сегментной схеме и пятибалльной шкале от 0 до 4.

Дефекты перфузии считались стабильными, если при нагрузке их размеры оставались неизменными, а степень нарушения перфузии по сравнению с исходной изменялась менее чем на 1 бал. Частично обратимые дефекты перфузии характеризовались наличием гипоперфузии в покое, степень которой усугублялась на фоне нагрузочной пробы (увеличение на 1 балл и более). Обратимый дефект констатировали в случае возникновения гипоперфузии только на фоне нагрузочной пробы.

В качестве интегральных показателей тяжести поражения миокарда использовали следующие параметры:

- 1) состояние перфузии в покое (Summed Rest Score, SRS) – стабильные нарушения перфузии;
- 2) преходящие нарушения перфузии (Summed Difference Score, SDS);
- 3) состояние перфузии после нагрузки (Summed Stress Score, SSS) – сумма стабильных и преходящих нарушений перфузии.

До начала исследования пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от степени ишемии миокарда:

- 1) выраженная ишемия (SDS ≥ 8);
- 2) умеренная ишемия (SDS = 5-7);
- 3) начальная ишемия (SDS = 2-4);
- 4) отсутствие ишемии (SDS = 0-1).

Оценивались также показатели суммарного количества сегментов с нарушением перфузии:

- 1) площадь (распространенность) дефектов перфузии в покое и после нагрузочной пробы (% от общей площади миокарда левого желудочка), а также разница между площадью дефекта в покое и при нагрузке (в %);

- 2) глубина дефектов перфузии в условных единицах (очень важный показатель для оценки «спящего миокарда»). Этот показатель считался значимым в случае, если относительная перфузия в зоне снижена по отношению к нормальной на 2 и более среднеквадратичных отклонения.

По результатам исследования, динамика показателей толерантности к физической нагрузке после 12 нед приема препарата Милдронат®

достовірно улучшилась; в цілому толерантність к фізической нагрукі зувеличилась в 1,5 рази.

В групі препарату Милдронат® всі пацієнти с існодно вираженою ішемією міокарда (SDS ≥8) перешли в групи с умеренною, начальной степеню ішемії или в групу без ішемії міокарда. У етих пацієнтів таке достовірно снизился суммарний балл інтегральних показателів тяжести поразення міокарда в покое (SRS) с 4,6 до 3,2.

Терапія препаратом Милдронат® положительно повляла и на такі важні показателі, як площа и глубина дефектов перфузии міокарда. У пацієнтів, приймавших Милдронат®, отмечено двукратне зменшення дефектов перфузии, тогди как в контрольной групі констатировали недостовірне зниження етого показателя.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что терапия препаратом Милдронат® не только улучшает качество жизни пациентов с ИБС и СД (о чем свидетельствует повышение толерантности к физической нагрузке), но и вносит дополнительный вклад в замедление прогрессирования изменений, приводящих к развитию СН (об этом можно судить по улучшению перфузии миокарда).

Лектор обратил внимание слушателей на тот факт, что ішемія міокарда, независимо от ее причины, является важнейшим фактором, способствующим формированию и прогрессированию СН. В 2004 году М. van Bilsen и соавт. предложили термин «метаболическое ремоделирование міокарда» у больных ИБС с развитием ХСН. Метаболическое ремоделирование міокарда в числе других патофизиологических механизмов включает изменения энергетического метаболизма міокарда, связанные с клеточным энергодифицитом, нарушением функционирования митохондрий и переключением міокарда на утилизацию свободных ЖК.

Очевидно, что метаболическая коррекция путем применения препаратов, непосредственно влияющих на процессы энергообеспечения ішемизированного міокарда, – это перспективное направление в лечении ИБС и ХСН.

Заведующий кафедрой внутренней медицины 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Алексей Александрович Ханюков представил доклад «Блокада биосинтеза карнитина как актуальное направление кардиоваскулярной терапии: достижения и перспективы».

На протяжении последних лет Милдронат® применяется в лечении разных заболеваний: кардиологических, цереброваскулярных, а также у пациентов с СД. О том, что этот препарат вызывает все больший интерес, свидетельствуют разнообразные исследования с его применением.

Показано, что использование препарата Милдронат® в комплексной терапии пациентов с АГ и стабильной стенокардией способствует дополнительному снижению артериального давления (АД) и нормализации суточного профиля АД (Хлебодаров Ф.Е. и соавт., 2009).

У пожилых пациентов с АГ и когнитивным дефицитом непрерывный прием препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут на протяжении 52 нед приводил к улучшению когнитивной функции (Стаценко М.Е., Недогада С.В., 2011).

Эффекты препарата Милдронат® в лечении пациентов со стабильной стенокардией были изучены в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании MILLS. В этом исследовании добавление препарата Милдронат® к стандартной терапии ИБС способствовало повышению толерантности к физической нагрузке, увеличивало продолжительность ее выполнения до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшало качество жизни больных.

У пациентов с ХСН Милдронат® способствует улучшению систолической функции міокарда и периферического кровотока, повышению толерантности к физическим нагрузкам, а также улучшению качества жизни. В исследовании с участием больных с ИБС и ХСН I-III ФК Милдронат® обеспечивал улучшение самочувствия пациентов согласно результатам оценки по шкале Борга, с помощью которой определяют степень выраженности жалоб (одышка, слабость, чувства сердцебиения и боли) (Недошвин А.О. и соавт., 2001).

Многие клинические исследования свидетельствуют о положительных эффектах препарата Милдронат® при цереброваскулярных заболеваниях, в частности у лиц, перенесших инсульт. В исследованиях с участием пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде показаны увеличение их физической работоспособности и функциональной независимости (Ветра А., 2001), а также улучшение когнитивных функций, повышение темпа выполнения заданий (Максимова М.Ю., 2009).

Еще в одном исследовании 3-недельный курс препарата Милдронат®, применявшегося в дозе 500 мг в/в на протяжении 10 суток с переходом на пероральный прием в той же дозе, приводил к улучшению показателей мозговой гемодинамики (скорость кровотока во внутренней сонной артерии, средней мозговой артерии и позвоночной артерии) у больных, перенесших ишемические инсульты средней и тяжелой степени тяжести (Савустьяненко А.В., 2014).

Применение препарата Милдронат® также способствовало повышению двигательной активности у пациентов с ишемическим инсультом, получавших этот препарат в/в капельно в течение

10 дней, а затем перорально по 250 мг на протяжении 2-3 нед (Котов С.В. и соавт., 2015).

Немаловажны и данные о благоприятном влиянии препарата Милдронат® на метаболические параметры, ведь нарушения липидного и углеводного обмена являются серьезными факторами сердечно-сосудистого риска. Установлено, что применение препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут на протяжении 3 мес сопровождается снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у больных ИБС (Сергиенко И.В. и соавт., 2007).

В одном из исследований 12-недельная терапия препаратом Милдронат® (10 дней 10 мл в/в струйно медленно, затем перорально по 500 мг 2 р/сут) приводила к улучшению чувствительности тканей к инсулину и дополнительному снижению уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у пациентов с ИБС, СД 2 типа и диабетической нейропатией, получавших терапию альфа-липоевой кислотой. У лиц, принимавших Милдронат®, отмечали повышение качества жизни, которое оценивали с помощью шкал «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование», «Общее состояние здоровья» (Стаценко М.Е. и соавт., 2008).

Установлено положительное влияние препарата Милдронат® на гемодинамические параметры кровотока в глазной артерии и улучшения зрения у пациентов с диабетической ретинопатией (Ботабекова Т.К. и соавт., 2004).

Очевидно, что эффекты препарата Милдронат® многогранны и область его применения не ограничивается только кардиологическими заболеваниями. Результаты исследования МИЛСС II показывают, что при длительном приеме (12 мес) Милдронат® демонстрирует благоприятный профиль безопасности даже у пожилых пациентов.



Таким образом, использование препарата Милдронат® в составе комплексной терапии пациентов с кардио- и цереброваскулярными заболеваниями, СД приводит к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни.

Дальнейшие исследования, возможно, укрепят позиции препарата Милдронат® и позволят более уверенно говорить о его влиянии не только на качество жизни, но и на исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Подготовили Людмила Онищук и Наталья Очеретяная



МІЛДРОНАТ®

Мельдоній

Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи*

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!



Інформація про лікарський засіб Милдронат®.
Склад Милдронат®: діюча речовина: мельдоній.
Склад Милдронат® GX: діюча речовина: мельдоній фосфат.

Фармакологічна група. Кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. Показання. У комплексній терапії у наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Протипоказання. Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «АС «Гріндекс», Латвія. Завнік. АТ «Гріндекс», Латвія. Милдронат® Розчин для ін'єкцій. Виробник ХБМ Фарма с.р.о. (всі стадії виробничого процесу, крім випуску серії). Словаччина АТ «Гріндекс» (виробник, який відповідає за випуск серії, включаючи контроль серії випускування). Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Милдронат® та Милдронат® GX.

* Інструкція для медичного застосування Милдронат® та Милдронат® GX.
Р.П. Милдронат® Розчин для ін'єкцій – ІА/2419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Милдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – ІА/3419/02/02 від 04.08.2015 до 04.08.2020. Р.П. Милдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – ІА/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020. Р.П. Милдронат® GX Таблетки по 500 мг №60 – ІА/10815/01/01 від 25.06.2015 до 25.06.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозиумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Милдронат® та Милдронат® GX і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 06.2017.

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість



Представництво «АС «Гріндекс»:
Україна, 03040, м. Київ,
вул. Красилівська, 11, офіс 3.
Телефон: +38 (044) 498-42-34,
Факс: +38 (044) 498-42-30,
E-mail: grindex@ukr.net