

Метаболическая терапия: все ли вопросы решены?

По материалам симпозиума с международным участием «Коморбидные состояния в кардиологии и функциональная диагностика сердечно-сосудистой системы», 1 марта, г. Киев

1 марта в Национальной медицинской академии последипломного образования им.П.Л. Шупика состоялся научный симпозиум, посвященный проблемам диагностики и лечения полиорганной патологии в кардиологии: «Коморбидные состояния в кардиологии и функциональная диагностика сердечно-сосудистой системы». На конференции выступили ведущие ученые в области кардиологии и смежных специальностей.

Участники симпозиума получили возможность пополнить багаж знаний в области ведения наиболее сложных категорий кардиологических пациентов — с сердечной недостаточностью, тревожными расстройствами, хроническим заболеванием почек, нарушениями ритма сердца и другими заболеваниями, значительно утяжеляющими состояние больных. В соответствии с уже устоявшейся традицией в рамках симпозиума прошло заседание Всеукраинской общественной организации «Ассоциация специалистов по эхокардиографии», созданной на базе кафедры кардиологии и функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика. Одной из целей создания Ассоциации является повышение уровня квалификации украинских специалистов по эхокардиографии, и эта задача сегодня успешно выполняется.

Большое количество докладов на конференции были посвящены диагностике и лечению ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку оптимизация лечения пациентов с этим заболеванием является одной из наиболее важных задач современной кардиологии. Изучение патогенетических механизмов развития ишемии миокарда привело к пониманию того, что данное состояние связано прежде всего с нарушением энергетического баланса в кардиомиоцитах. В связи с этим возрастает интерес к препаратам, обладающим способностью в условиях ишемии влиять на метаболизм миокарда путем повышения эффективности утилизации кислорода, использования энергетически выгодных путей обмена, защиты клеток от последствий ишемии/реперфузии.

Актуальным вопросам метаболической терапии в лечении ИБС был посвящен доклад заслуженного врача Украины, **заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Марины Николаевны Долженко.**

— В последнее время в англоязычной литературе большое внимание уделяется проблеме кардиоцитопroteкции как способу увеличения энергоемкости кардиомиоцита в условиях ишемии/реперфузии. Обращаясь к истории развития теории кардиоцитопroteкции, необходимо отметить опубликованную в 1991 г. научную работу Роберта Феррари, посвященную проблеме повреждения кардиомиоцитов свободными радикалами, в которой был предложен способ метаболической защиты миокарда при ишемическом повреждении с помощью применения тиолсодержащих веществ. В 2007 г. были представлены данные по применению силбицина для обеспечения эффективной кардиоцитопroteкции при явлениях реперфузии. И наконец, в 2011 г. в Европейском кардиологическом журнале была опубликована работа экспертов Британского общества по кардиоваскулярным исследованиям и Рабочей группы по клеточной биологии Европейского общества кардиологов, проблематика которой затрагивала кардиоцитопroteкцию и поиск новых препаратов, призванных оптимизировать энергетический баланс миоцитов путем увеличения содержания энергетического субстрата аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке.

В связи с этим возникает ряд вопросов в отношении роли метаболической терапии в лечении ИБС. Почему при существующем широком арсенале средств для базисной терапии кардиологической патологии продолжается поиск новых молекул для увеличения содержания АТФ в кардиомиоцитах, наиболее эффективного транспорта через митохондриальные каналы фармакологических препаратов, повышающих энергетический баланс клетки? Почему проведение современной интервенционной терапии со стентированием металлических и стентами с лекарственным покрытием, а также тромболитической терапии в настоящее время не способно окончательно решить проблему обшей кардиоцитопroteкции, а вызывает ряд новых

вопросов, связанных с предотвращением реперфузионных повреждений после применения этих подходов? Ответом на поставленные вопросы может быть дополнительное применение метаболической терапии с целью повышения энергетического баланса кардиомиоцитов.

Недавно были опубликованы результаты крупного сравнительного исследования COURAGE, посвященного изучению влияния инвазивного лечения (чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием) и оптимальной медикаментозной терапии на риск смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсультов и других сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца. В соответствии с данными указанного исследования проведение ЧКВ на фоне оптимальной медикаментозной терапии у больных со стабильной коронарной болезнью не уменьшает риска смерти, ИМ и других сердечно-сосудистых катастроф, оказывая положительное влияние лишь на качество жизни. Более того, даже после проведения интервенционных методов лечения ИБС больные обречены на постоянную медикаментозную терапию, и в этом случае продолжительность жизни зависит в основном от образа жизни пациента и его приверженности к назначенной терапии. В связи с этим по-прежнему перспективным направлением современной кардиологии является поиск лекарственных препаратов, позволяющих сохранить жизнеспособный миокард в зоне острого ишемического повреждения независимо от наличия и эффективности процедур реваскуляризации.

Существует ряд возможностей оптимизировать процессы энергообмена кардиомиоцитов в условиях ишемии, прежде всего это снабжение клеток готовыми энергетическими субстратами (глюкозо-инсулиновая смесь, фосфокреатин, АТФ, кокарбоксилаза), однако, по данным доказательной медицины, эффективность указанных препаратов остается неподтвержденной. Состояние ишемизированного миокарда можно улучшить повышением транспорта кислорода, увеличив объемный кровоток с помощью применения сосудорасширяющих агентов. Именно этот механизм лежит в основе эффекта нитратсодержащих препаратов, которые на протяжении многих лет используются при лечении приступов стенокардии. Однако увеличение объемного кровотока ограничено морфологическими изменениями сосудов: выраженный коронарный атеросклероз, сопровождающийся ригидностью коронарных сосудов, становится непреодолимым препятствием на пути восстановления баланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам с помощью вазодилаторов и потребностью в нем. Применение сосудорасширяющих лекарственных средств, положительно влияющих на сердечно-сосудистую гемодинамику, не способно в полной мере решить данную проблему, поскольку повторяющиеся эпизоды ишемии при стенокардии способствуют размножению метаболизма, гибели миокарда и, как следствие, развитию ишемической необратимой дисфункции левого желудочка сердца.

Новым шагом в развитии метаболической терапии стало создание препаратов с противоишемической цитопroteкторной активностью, способных оказывать положительное влияние на нарушения метаболизма в ишемизированном миокарде путем оптимизации механизмов образования, транспорта и утилизации энергии. К указанной группе фармакологических препаратов относятся ингибиторы окисления свободных жирных кислот (СЖК) мельдоний, триметазидин, ранаолазин, которые влияют на активность ферментов, участвующих в биохимических реакциях, но сами не являются энергосубстратами.

Для лучшего понимания механизма действия ингибиторов СЖК на ишемизированный

миокард необходимо рассмотреть особенности энергетического обмена кардиомиоцитов в норме и при гипоксии. В условиях сохранения баланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем основными субстратами для выработки энергии являются СЖК и глюкоза, которые посредством окислительного фосфорилирования в митохондриях кардиомиоцитов обеспечивают 60–80 и 20–40% синтеза АТФ соответственно. Известно, что утилизация СЖК дает больший выход энергии по сравнению с таковой глюкозы и составляет 130 и 38 молекул АТФ соответственно из расчета на 1 молекулу энергетического субстрата. Энергообеспечение миокарда за счет окисления СЖК на 30% более эффективно, чем при использовании глюкозы, однако сопряжено с более высоким потреблением кислорода: при утилизации глюкозы количество АТФ на 1 моль поглощенного кислорода на 12% больше, чем при окислении СЖК. Таким образом, в условиях нормального кровоснабжения миокарда более эффективным путем энергообразования является утилизация СЖК, а при ишемии энергетически выгодным становится синтез АТФ за счет потребления глюкозы.

Нарушение перфузии миокарда обуславливает развитие ишемии, сопряженное с прекращением транспорта энергетических субстратов в кардиомиоциты и удаления из них продуктов обмена, следствием чего является усиление внутриклеточного ацидоза и прекращение ресинтеза АТФ с последующим прогрессивным снижением содержания в клетке высокоэнергетических фосфатов. С целью компенсации энергетического дефицита метаболизм кардиомиоцитов переключается на анаэробный гликолиз, который способен обеспечить не более 2% общего количества АТФ, нормально потребляемого миокардом. Утилизация глюкозы в условиях ишемии сопровождается образованием пирувата, который не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что усиливает закисление внутриклеточного пространства. Ишемизация кардиомиоцитов и развитие ацидоза обуславливают высвобождение и активацию лизосомальных ферментов, повреждающих мембраны кардиомиоцитов, увеличение содержания внутриклеточного натрия, кальция, подавление аэробного гликолиза, активацию свободнорадикального окисления и накопление свободных радикалов, формирование внутриклеточного отека и фосфорной агрессии, что вначале сочетается с развитием функциональных нарушений, а впоследствии заканчивается гибелью клеток миокарда. Активация анаэробного гликолиза способствует накоплению СЖК в связи с недостаточным для их утилизации поступлением кислорода в клетку, что оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцита и обуславливает нарушение его функции.

В условиях ишемии и выраженного энергетического дефицита страдает сократительный аппарат миокарда, что проявляется в нарушении сократимости сердца в целом. Угнетение сократительной функции сердца носит защитный характер и направлено на сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов на протяжении некоторого периода ишемии. Однако длительная ишемия миокарда сопровождается усугублением метаболических нарушений, усилением энергетического дефицита, обусловленного дальнейшим уменьшением концентрации в клетке высокоэнергетических фосфатов, нарастанием ацидоза, формированием перегрузки митохондрий кальцием и в конечном результате приводит к повреждению клеточных органелл и гибели клеток. В настоящее время выдвигается теория, в соответствии с которой кальций в митохондриях играет важную роль в контроле аэробного обмена веществ и обеспечении поступления АТФ в кардиомиоциты. При явлениях ишемии/реперфузии развивается митохондриальная перегрузка кальцием, что вызывает митохондриальную деполяризацию, высвобождение цитохрома С, апоптоз



М.Н. Долженко

или биоэнергетический коллапс и некротическую гибель кардиомиоцитов. Путем определения белка-транспортера профессору Р. Риззутто и его сотрудникам удалось идентифицировать данный субстрат способом поиска в базе данных митохондриальных генов. Было показано, что именно митохондрии являются мишенью ишемии/реперфузии и задействованы в кардиопротекторном механизме ишемического и фармакологического пре- и посткондиционирования. В связи с этим в настоящее время продолжается поиск препаратов, способных оказывать влияние на митохондрии с целью увеличения энергоемкости клетки, а также альтернативных способов предотвращения или снижения выраженности ишемического повреждения кардиомиоцитов путем влияния на патогенетические звенья процесса с целью восстановления баланса между поступлением кислорода и потребностью в нем миокарда.

Наиболее эффективными фармакологическими препаратами, действие которых направлено на основное звено метаболизма миокарда в условиях ишемии — окисление СЖК в ишемизированных кардиомиоцитах, — являются парциальные ингибиторы окисления СЖК. К таким препаратам, доступным на украинском фармацевтическом рынке, относятся триметазидин и мельдоний. Указанные препараты подавляют окисление СЖК в митохондриях (триметазидин) либо ограничивают транспорт СЖК через мембраны (мельдоний, Милдронат).

Механизм действия триметазидина основан на подавлении метаболизма СЖК за счет селективного ингибирования 3-кетотацил-КоА-тиолазы — фермента, отвечающего за β-окисление жирных кислот. Применение триметазидина оказывает положительное влияние на ишемизированный миокард: тормозит накопление лактата и развитие ацидоза, подавляет свободнорадикальное окисление, увеличивает окисление пирувата и гликолитическую продукцию АТФ, за счет чего снижается потребность миокарда в кислороде. Положительными свойствами препарата также являются отсутствие влияния на гемодинамику и возможность сочетания со стандартной терапией кардиальной патологии. Однако, подавляя β-окисление всех СЖК (как длинно-, так и короткоцепочечных), триметазидин не препятствует накоплению их активированных форм в митохондриях, что оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны и негативно влияет на транспорт АТФ. Кроме того, действие триметазидина полностью прекращается при высокой концентрации СЖК, что обуславливает нецелесообразность его применения в случае острого коронарного синдрома. Данное утверждение было доказано в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании EMIP-FR, в соответствии с результатами которого внутривенное применение триметазидина в острую фазу ИМ не приводит к снижению краткосрочной смертности.

Механизм действия и эффекты применения Милдроната у пациентов с ИБС были изучены в ряде экспериментальных и клинических исследований. Милдронат обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника — гамма-бутиробетаина, результатом чего является снижение карнитиноопосредованного транспорта длинноцепочечных СЖК через мембраны митохондрий без воздействия на

метаболизм короткоцепочечных СЖК. Такой механизм действия обеспечивает предотвращение повреждения мембран митохондрий и отсутствие токсического действия на дыхание этих органелл. Частичная блокада окисления СЖК путем ограничения транспорта СЖК способствует переключению метаболизма на альтернативный путь образования энергии путем окисления глюкозы, в результате чего эффективность использования кислорода для синтеза АТФ значительно возрастает. Кроме того, под влиянием мельдония в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина, способствующего синтезу оксида азота, который, в свою очередь, обеспечивает вазодилатацию и снижение агрегации тромбоцитов, улучшая кровоток на уровне микроциркуляторного русла. Важным положительным качеством Милдроната является то, что его эффект не зависит от концентрации СЖК и сохраняется длительное время. Данный факт был подтвержден в исследовании, проведенном российскими учеными, в соответствии с которым применение Милдроната у пациентов с ИМ способствует повышению выживаемости, снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты развития таких осложнений, как острая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция и др.

Изучению эффективности и безопасности различных доз Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне базисной терапии (β-адреноблокаторами, антиагрегантами, статинами, блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, нитроглицерином короткого действия) было посвящено проспективное многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое исследование МИЛСС I. В испытании участвовали пациенты со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, подтвержденной во время проведения коронарной ангиографии или теста с нагрузкой, больные с перенесенным ИМ, чрескожной ангиопластикой или аортокоронарным шунтированием в анамнезе. В соответствии с результатами проведенного исследования применение Милдроната в дозе 1000 мг/сут в течение 12 нед способствовало значительному повышению толерантности к физической нагрузке. В других группах величина прироста либо не достигала достоверных значений (группы приема Милдроната в дозе 150 и 1500 мг 2 р/сут), либо тенденция к ее увеличению отсутствовала (группа приема Милдроната в дозе 50 мг 2 р/сут и группа плацебо). Более того, в группе пациентов, принимавших Милдронат в дозе 1000 мг/сут, отмечался ряд положительных изменений показателей функционирования сердечно-сосудистой системы: увеличение продолжительности периода до появления депрессии сегмента ST, времени до развития ангинозного приступа, максимально достигнутой нагрузки, уменьшение частоты приступов стенокардии, снижение среднего суточного потребления нитроглицерина. Повышение толерантности к физической нагрузке и снижение функционального класса стенокардии были также наиболее выраженными среди пациентов этой группы.

Изучению эффективности и безопасности длительного перорального приема Милдроната в дозе 1000 мг/сут на фоне базисной терапии ИБС у пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК было посвящено исследование МИЛСС II, которое проводилось в 37 исследовательских центрах 4 стран – Латвии, Литвы, России и Украины. В соответствии с данными указанного исследования по истечении 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 13,6% дольше, чем пациенты, принимавшие плацебо (p=0,009). В отличие от применения плацебо проведение терапии Милдронатом способствовало увеличению продолжительности выполнения велоэргометрии пожилыми пациентами (старше 70 лет), а также повысило продолжительность выполнения нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм в среднем на 13,6% по сравнению с исходными показателями. Таким образом, данное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения Милдроната в дозе 1000 мг/сут в комбинации с базисной терапией у пациентов со стабильной стенокардией, что проявлялось значительным повышением толерантности к физической нагрузке.

Не менее важной областью применения Милдроната является лечение болезни периферических артерий (БПА), клинические проявления

которой сопряжены с увеличением риска смерти, уменьшением функциональных возможностей пациентов и ухудшением качества их жизни. Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование MI&CI продемонстрировало высокую эффективность Милдроната в терапии БПА. В ходе исследования был зафиксирован больший прирост дистанции до развития перемежающейся хромоты при проведении тредмил-теста у пациентов, принимавших Милдронат, по сравнению с соответствующим показателем в группе плацебо. Был также показан кумулятивный эффект препарата при лечении БПА: разница в дистанции до появления перемежающейся хромоты между группами пациентов сохранялась даже через 1 мес по окончании лечения. Более того, в группе Милдроната обнаружилась тенденция к дальнейшему увеличению дистанции ходьбы в этот период, тогда как у больных, принимавших плацебо, после прекращения терапии результаты тредмил-теста ухудшились.

Использование Милдроната сопровождалось высокой эффективностью в лечении нарушений

мозгового кровообращения, что было продемонстрировано в ходе российских исследований, проводившихся на базе крупнейших неврологических центров страны (сравнительное слепое плацебо контролируемое исследование МАГНИТ): достигнуты улучшение когнитивных функций, повышение способности к самообслуживанию, снижение выраженности гемипарезов, улучшение кратковременной и оперативной памяти, а также оценочных шкал интеллектуальной и двигательной активности.

В настоящее время существует значительное количество исследований, демонстрирующих клиническую эффективность применения Милдроната при ИБС, хронических нарушениях мозгового кровообращения, БПА, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете 2 типа, диабетической периферической сенсорной полинейропатии, а также при всех патологических состояниях, механизм возникновения которых связан с явлениями ишемии, что открывает широкие возможности применения данного препарата в комплексной терапии целого ряда заболеваний.

Хочется отметить оригинальный инновационный препарат мельдония – Милдронат GX (производства АО Grindex, Латвия). Милдронат GX в первую очередь интересен тем, что эта форма имеет биодоступность 78%, его можно применять 1 р/сут (2 табл 1 р/день). В Украине этот препарат промотирует Универсальное Агентство «Про-Фарма», являющееся спонсором проведения Европейской программы EUROASPIRE IV в Украине, благодаря которому будет представлена реальная картина лечения больных ИБС в Украине.

Кроме того, по данным Украинского многоцентрового проспективного исследования Allianz, в условиях реальной клинической практики метаболическая терапия назначается лишь в 2,9% случаев. Однако высокая эффективность указанного подхода в сочетании с базисной медикаментозной терапией, подтвержденная в ряде клинических исследований, и хороший профиль безопасности должны стать мотивирующими факторами для более активного применения метаболических препаратов практикующими врачами.

Подготовила **Наталья Малютин**



Grindex МІЛДРОНАТ® GX мельдонію фосфат 500 мг у таблетках

**Інноваційна форма мельдонію
для захисту клітини
в умовах ішемії****



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2011**

- Одноразовий прийом на добу
- Біодоступність, яка дорівнює 78%

Висновок Держліксслужби України щодо підтвердження відповідності виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики (GMP) № 24303-1.1/3.0/17-12 від 14.11.2012р.



***В номінації «Кращий рецептурний препарат для лікування захворювань серцево-судинної системи».**
**Інструкція до застосування.

Милдронат® GX, таблетки по 500 мг №60 СКАД. Діюча речовина: мельдонію фосфат; 1 таблетка містить мельдонію фосфату (в перерахунку на мельдоній) 500 мг. ЛІКАРСЬКІ ВЛАСТИВОСТІ. Аналог гамма-бутиробетаїну, причінує гамма-бутиробетаїнолітичний ефект, знижує синтез карнітину і транспорт довгоціпових жирних кислот через оболонку клітин, перешкоджає накопиченню у клітинах активних форм неокислених жирних кислот – похідних ацилкарнітину й ацилкоензіму А, попереджуючи їх патологічний вплив. В умовах ішемії відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання у клітинах, запобігає порушенню транспорту АТФ; одночасно з цим активує споліз, що перебігає без додаткового споживання кисню. ПОКАЗАННЯ. У комплексній терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда), хронічна серцева недостатність і дисциорміальна кардіоміопатія; гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу (мозковий інсульт та хронічна недостатність мозкового кровообігу); захворювання периферичних артерій; зниження працездатності, фізичне перевантаження. ПОБІЧНІ ДІЇ. Рідко — шкірний свербіж, диспепсія, тахікардія, збудження, зниження АТ. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними фахівцями. Р.П. № 10815/01/01 від 21.07.2010 ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельникова, 1, оф.97. Виробник: АТ «Гріндекс», Латвія, вул. Крустіс, 53 Рига, LV-1057, Латвія. Відпускається за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.

PRO PHARMA