

ЦИТОПРОТЕКЦІЯ В ТЕРАПІЇ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНЬ

Долженко М.Н.

Національна медичинська академія послідипломного образування ім. П.Л. Шупика

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) метаболическими препаратами за многие годы активных дискуссий не только не потеряло актуальности, но и продолжает завоевывать доверие исследователей и практических врачей. С каких позиций обсуждаются сегодня вопросы метаболической терапии ССЗ, что послужило причинами широкого внедрения метаболических препаратов в клиническую практику на эти и другие вопросы ответила нашему корреспонденту заведующая кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Долженко.

— С чем связан в настоящее время интерес к метаболическим препаратам в кардиологии, и какая роль сегодня отводится им в лечении ССЗ?

— За последние десятилетия в клиническую практику внедрены новейшие терапевтические, хирургические и интервенционные методы, способствующие восстановлению кровотока в окклюзированных коронарных артериях при остром и хроническом течении 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. Оптимальная медикаментозная терапия ИБС сегодня выходит на первый план — это подтвердили и результаты исследования СОИКАСЕ, в котором было показано, что у стабильных пациентов с ИБС первоначальная инвазивная тактика лечения не имеет преимуществ перед оптимальной медикаментозной терапией. Результаты одного из субанализов этого исследования показали, что важное значение в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов имела степень уменьшения выраженности ишемии миокарда независимо от метода лечения.

Соответственно, интерес к метаболическим препаратам обусловлен непрекращающимся 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.

Исследователи пришли к выводу о том, что одним

из путей обеспечения такой защиты является эффективная кардиопroteкция на уровне кардиомиоцитов, направленная на увеличение энергетического баланса этих клеток, поскольку известно, что в основе клинических проявлений ишемии лежит нарушение энергообразования в клетках. С целью изучения возможностей влияния на процессы, обеспечивающие энергоснабжение кардиомиоцитов в условиях ишемии/реперфузии, было проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований, в ходе которых было установлено, что важнейшей мишенью при осуществлении кардиопротекции являются митохондрии кардиомиоцитов. На сегодня определены и успешно используются в клинической практике молекулы, воздействующие на наиболее важные звенья патогенетического каскада ишемии миокарда следующими путями: торможение окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях, усиление поступления глюкозы в миокард, стимуляция окисления глюкозы, восполнение запасов макроэргов, улучшение трансмиокардиального транспорта кофермента МАБ+КАБН, используемого в реакциях гликолиза; открытие АТФ-зависимых калиевых каналов.

Таким образом, идея использования метаболических препаратов в составе комплексного лечения ССЗ имеет серьезную научную основу. Данные клинических исследований, демонстрирующих эффективность метаболической терапии в лечении пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью, нарушениями мозгового кровообращения, невозможно игнорировать, и в последние годы дискуссии по вопросам использования метаболических препаратов в области лечения ССЗ приобрели новое направление. В настоящее время нет смысла обсуждать эти вопросы с позиций «целесообразно — нецелесообразно» — сегодня наше внимание сконцентрировано на разработке оптимальных схем лечения и дальнейших перспективах использования метаболических препаратов.

— Какие из метаболических препаратов сегодня наиболее известны в Украине?

— Украинским практическим врачам сегодня хорошо известны такие препараты, как мельдоний (Милдронат) и триметазидин, механизм действия которых связан с торможением процесса окисления СЖК в митохондриях кардиомиоцитов. Известно, что большая часть



энергетического субстрата, обеспечивающего сокращения сердечной мышцы, — АТФ поступает в миокард за счет бета-окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях кардиомиоцитов. 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. Таким образом, терапия препаратами, обладающими способностью тормозить процессы окисления СЖК в митохондриях клеток и способных адаптировать метаболизм миокарда к более экономичному потреблению кислорода для синтеза АТФ путем снижения окисления СЖК является патогенетически обоснованной при ИБС.

Милдронат и триметазидин способствуют включению альтернативного пути образования энергии путем окисления глюкозы и предотвращают повреждение мембран митохондрий. Однако каждый из них имеет свой механизм блокирования окисления СЖК, что следует учитывать при использовании этих препаратов в той или иной клинической ситуации. Триметазидин тормозит бетаокисление СЖК в митохондриях, блокируя заключительную реакцию в сложном процессе окисления СЖК путем ингибирующего влияния на фермент Зкетоацилкоэнзим-А-тиолазу, что приводит к возрастанию роли гликолиза в миокарде, повышению эффективности процесса энергообразования и уменьшению образования свободных радикалов. Однако триметазидин не препятствует накоплению активированных СЖК в митохондриях, при этом происходит неизбежное накопление недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий.

Милдронат, в отличие от триметазидина, блокирует процесс бета-окисления СЖК путем снижения скорости биосинтеза карнитина из его предшественника — гамма-бутиробетаина. Это приводит к торможению карнитинопосредованного 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 процесс дыхания этих органелл, что немаловажно. С другой стороны, накопление гамма-бутиробетаина стимулирует биосинтез NО, что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса, снижению агрегации тромбоцитов.

Кроме того, эффект Милдроната не зависит от концентрации СЖК и сохраняется длительное время. Триметазидин, напротив, неэффективен в условиях высокой концентрации СЖК, что в определенных ситуациях может ограничивать его возможности.

— У каких категорий пациентов изучены эффекты ингибиторов окисления СЖК?

— Ингибиторы бета-окисления СЖК в митохондриях — Милдронат и триметазидин — продемонстрировали в клинических исследованиях высокую антиангиальнную эффективность при использовании в комплексном лечении пациентов со стабильной стенокардией, и сегодня эти препараты являются важным компонентом лечения пациентов с хронической ИБС.

В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МИЛСС I были изучены эффекты различных доз Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (II-III 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 Милдроната в дозе 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 недель в схему комплексного лечения больных обеспечило значимое увеличение продолжительности физической нагрузки по сравнению с группой стандартной терапии.

Кроме того, в группе пациентов, принимавших Милдронат в дозе 500 мг 2 раза в сутки, наблюдалось 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 функционального класса (ФК) стенокардии.

Эти результаты были подтверждены результатами исследования МИЛСС II, в котором прием Милдроната 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.

В настоящее время мы располагаем данными, свидетельствующими о целесообразности включения метаболических препаратов в комплексную схему терапии острого коронарного синдрома. Установлено кардиопротекторное действие Милдроната при экспериментальных стрессорных повреждениях миокарда: показано, что применение Милдроната на протяжении 10 дней в составе комплексной терапии защищает миокард от гибели: как в условиях ишемии, так и после восстановления кровообращения (Дамброва М. и соавт., 2004).

Эффекты ингибиторов бета-окисления СЖК были изучены также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с сочетанием ИБС и сахарного диабета 2 типа, у больных с диабетической периферической сенсорной полинейропатией, а также с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, развившимися вследствие длительного течения артериальной гипертензии. Результаты, полученные в этих исследованиях, свидетельствуют о широких перспективах для метаболических препаратов в области лечения ССЗ.

Эффективность Милдроната в лечении пациентов с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями

была продемонстрирована, в частности, в ходе российских исследований, проводившихся на базе крупнейших неврологических центров страны. Показано, что прием Милдроната у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения способствовал улучшению когнитивных функций, повышению способности к самообслуживанию, снижению выраженности гемипарезов, улучшению кратковременной и оперативной памяти, а также оценочных шкал интеллектуальной и двигательной активности. Одним из таких исследований стало сравнительное слепое, плацебо-контролируемое исследование МАГНИТ, проведенное в параллельных группах пациентов пожилого возраста с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии с использованием «прерывистой» и постоянной терапии Милдронатом. Предварительные результаты исследования показали, что оба режима приема Милдроната у пожилых пациентов с артериальной гипертензией способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE; снижением выраженности астении по шкаlem MP1-20; уменьшением выраженности тревоги.

Результаты изучения клинической эффективности Милдроната у больных лакунарными инсультами свидетельствуют о целесообразности применения этого препарата в составе комплексной терапии лакунарного инсульта (Суслина З.А. и соавт., 2000; 2003; 2007).

— *Какие новые аспекты использования метаболической терапии привлекают внимание в последнее время?*

— Интересным и важным аспектом использования метаболической терапии является лечение болезни периферических артерий (БПА), клинические проявления которой ассоциированы с увеличением риска смерти, уменьшением функциональных возможностей пациентов и ухудшением качества их жизни.

БПА или перемежающаяся хромота является одним из клинических проявлений системного атеросклероза. Об этом свидетельствует тот факт, что 60% пациентов с БПА страдают ИБС, имеют цереброваскулярные нарушения или сочетание этих патологий.

С другой стороны, у 40% пациентов с ИБС или цереброваскулярной патологией диагностируют БПА.

БПА сегодня рассматривается как фактор, сопряженный с развитием метаболической миопатии скелетных мышц. При этом характерная для БПА ишемия икроножных мышц, проявляющаяся клинически болью, усиливающейся при ходьбе, является не только следствием, но и фактором прогрессирования заболевания. Это объясняется увеличением генерации свободных радикалов в условиях сочетания ишемии мышечной ткани (при ходьбе) и реперфузии (при отдыхе) с атероскллеротическим процессом. В условиях оксидантного стресса при БПА важной мишенью для повреждения свободными радикалами являются митохондрии мышечных клеток, в которых происходит нарушение транспорта и окисления СЖК. Таким образом, применение Милдроната,

способствующего угнетению транспорта СЖК в митохондрии и восстановлению транспорта АТФ в клетку, является при БПА целесообразным и патогенетически оправданным. Результаты клинических исследований с использованием Милдроната при лечении БПА подтвердили данные, полученные в экспериментальных исследованиях, где введение этого препарата способствовало снижению патологической продукции свободных радикалов, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции и активации синтеза оксида азота, регулирующего тонус сосудов.

Эффекты Милдроната в лечении БПА были изучены в ходе проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролированного исследования M1&C1, в котором препарат применяли в течение 24 нед в дозе 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартным лечением данного заболевания. Согласно результатам исследования прирост дистанции до развития перемежающейся хромоты при проведении тредмил-теста в процессе лечения был большим у пациентов, принимавших Милдронат, по сравнению с группой плацебо.

Особого внимания заслуживает кумулятивный эффект Милдроната при лечении БПА, наблюдавшийся в этом исследовании. Так, разница в дистанции до появления перемежающейся хромоты между группами пациентов сохранялась даже через месяц после окончания лечения. Более того, в группе Милдроната обнаружилась тенденция к дальнейшему увеличению дистанции ходьбы в этот период, тогда как у больных, принимавших плацебо, результаты тредмил-теста ухудшились после прекращения терапии.

Учитывая возможности Милдроната в регуляции энергетического баланса на клеточном уровне и снижении оксидантного стресса, этот препарат может занять такую важную нишу, как профилактика и снижение выраженности последствий стрессовых нагрузок, как умственных, так и физических. Думаю, что исследования, проведенные в этой области, вызвали бы большой интерес со стороны практических врачей, поскольку стрессовые состояния и перегрузки являются постоянными спутниками современного человека, а препарат, длительное применение которого является безопасным, может стать незаменимым помощником в преодолении и профилактике указанных состояний.

Таким образом, цитопротекторные эффекты метаболических препаратов, в частности, Милдроната, подтверждены данными клинических исследований и позволяют говорить о новых перспективах их использования в широкой клинической практике.

Сегодня метаболические препараты с успехом могут применяться не только при хронических, но и при острых формах ИБС, в том числе у больных после ЧКВ и АКШ в качестве медикаментозного сопровождения в периоперационный период, а также в лечении пациентов с БПА, цереброваскулярной патологией и другими заболеваниями.