

Використання коректорів метаболізму – сучасний підхід комбінованої терапії хворих на ішемічну хворобу серця

Ю.О. МОШКОВСЬКА, к. мед. н.

/Національна медична академія
післядипломної освіти
імені П.А. Шупика, Київ/

Резюме

Использование корректоров метаболизма – современный подход комбинированной терапии больных с ишемической болезнью сердца

Ю.О. Мошковская

Статья посвящена современным взглядам на миокардиоцитопroteкцию – новое направление медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард. В статье дана характеристика основных современных метаболических препаратов, обладающих прямым кардиопротекторным эффектом. В частности, автор подробно освещает механизм действия и особенности применения отечественного препарата мельдония (Метамакс), приводит результаты наиболее известных исследований клинической эффективности мельдония, преимущественно посвященные оценке его противоишемического действия при стабильной стенокардии. Таким образом, концепция применения миокардиоцитопroteкторов – препаратов, эффективно влияющих на энергетический обмен кардиомиоцитов, позволяют оптимизировать терапию данной категории пациентов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболические препараты, миокардиоцитопroteкция, терапия, Метамакс

Summary

Using Metabolism Correctors as up-to-date Approach to the Combined Therapy in Patients with Coronary Heart Disease

Yu.O.Moshkovska

The article is devoted to the most actual approaches to ischemic myocardium treatment which consists in medical exposure known as myocardial cytoprotection. The paper presents the main characteristics of available metabolic drugs with direct cardioprotective effect. In particular, the author describes in detail the mechanism of action and characteristics of domestically produced meldonium medication (Metamax), cites the results of the most important studies of meldonium clinical efficacy, mainly those devoted to the evaluation of its anti-ischemic action in patients with stable angina. Thus, the concept of myocardial cytoprotection and the use of drugs, which impact effectively on the energy metabolism in cardiomyocytes, are helpful in optimizing the therapy for such patients in clinical practice.

Key words: coronary heart disease, metabolic drugs, myocardial cytoprotection, therapy, Metamax

У структурі захворюваності населення України хвороби системи кровообігу складають 52,1%, а смертність від них посідає одне з перших місць в Європі як серед всього населення, так і серед осіб працездатного віку. Щороку в Україні помирає 160 тисяч людей, в середньому – кожні 3 хвилини 1 особа. Це більше, ніж разом від усіх видів раку, туберкульозу, СНІДу. До 2015 року смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) може досягти $1174,7 \pm 10,1$ на 100 тисяч населення, що на 13,2% більше, ніж у 2008 році [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно від ССЗ в світі помирає близько 17 млн осіб [2].

Лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) на сучасному етапі базується на використанні препаратів, які забезпечують покращення прогнозу, попередження розвитку гострого інфаркту міокарда (ПІМ), раптової коронарної смерті та серцевої недостатності. З цієї метою застосовують антитромбоцитарні засоби, статини, блокатори β -адренорецепторів (БАБ), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), нітрати, антагоністи кальцію. Однак застосування препаратів гемодинамічної та нейрогуморальної дії, які забезпечують оптимізацію співвідношення між потребами серцевого м'язу в кисні та його надходженням, не забезпечують повної оптимізації лікувальних заходів у даної

категорії пацієнтів в реальній клінічній практиці. Це може бути пов'язано з тим, що можливості терапії даного напрямку обмежені умовами функціонування міокарда у стані ішемії, наявністю інших адаптаційно-деадаптаційних процесів, які мають суттєвий вплив на кардіоміоцити (КМЦ) і міокард в цілому, а також коморбідністю клінічних ситуацій (метаболічний синдром [МС], цукровий діабет [ЦД] 2-го типу, артеріальна гіпертензія [АГ] та ін.). Крім того, для цих препаратів характерні численні побічні ефекти, і в ряді випадків це суттєво обмежує їх застосування [3].

Невпинно продовжує зростати інтерес до метаболічної терапії ІХС, за допомогою якої поліпшуються обмінні процеси в КМЦ, що знаходяться в умовах хронічної ішемії. Застосування антиангінальних та антиішемічних препаратів метаболічної дії дозволяє запобігти небажаних наслідків при призначенні або підвищенні доз антиангінальних препаратів гемодинамічної дії.

Ідеологія метаболічної кардіопroteкції склалася досить давно. Перші спроби використання метаболічних препаратів потерпіли «відносну» поразку, і подальша розробка цього напрямку медикаментозного впливу була призупинена на тривалий час [4]. У 70–80-х роках ХХ століття великі надії покладалися на такі препарати, як інозин, инозит, АТФ, цитохром та ін. Однак їх клінічне

застосування не мало будь-якої помітної ефективності, щоб вплинути на покращення стану хворих на ІХС (Lonn E.M., Yusuf S., 1997).

Широкий погляд на сучасну міокардіоцитопротекцію (МКЦ) дозволив виділити групу лікарських засобів (ЛЗ), що впливають переважно на міокард і виявляють прямий кардіопротекторний ефект [5].

1. Селективні блокатори повільних кальцієвих каналів (антагоністи кальцію): верапаміл, ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лацидипін, дилтіазем та ін.
2. ЛЗ з переважним впливом на енергетичні процеси: триметазидин, мельдоній (Метамакс), АТФ-лонг (АТФ-форте), креатин фосфат, аспарагінат K^+/Mg^{2+} (Аспаркам), комбінований препарат K^+ і Mg^{2+} глюконату (Ритмокор), комбінація таурину, густого екстракту плодів глоду, екстракту кропиви собачої (Кртал), аргініну глутамат (Глутаргін) та ін.
3. Анаболічні стероїди та нестероїдні ЛЗ: нандролон, метандієнон, калію оротат, інозин (Рибоксин), магнію оротат (Магнерот), L-аргінін, інозит та ін.
4. Антиаритмічні ЛЗ, які стабілізують мембрану клітин міокарда: аміодарон, аймалін, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон, флекаїнід та ін.
5. ЛЗ, які зменшують потребу міокарда в кисні та покращують його кровопостачання: органічні нітрати – нітрогліцерин, нітросорбідну динітрат, ізосорбідну мононітрат; коронародилататори зі схожим механізмом дії – молсидомін.
6. Блокатори адренорецепторів (біспролол, метопролол, небіволол та ін.).
7. Антиоксидантні засоби: токоферол, аскорбінова кислота, кверцетин, розчинний кверцетин (Корвітин), ліпосомна форма кверцетину, тіотриазолін, церулоплазмін, мексидол, цитруліну малат (Стимол), метилетилпіридинол (Емоксипін), комплекси вітамінів та ін.
8. Електроноакцептори: цитохром С, рибофлавін, коензим Q та ін.
9. Інгібітори Na^+/K^+ каналів: амілорид та ін.
10. Засоби, які відкривають АТФ-залежні K^+ канали: нікорандил та ін.

На сьогоднішній день увага до цього виду терапії зумовлена отриманням протягом останніх років нових даних про вплив МКЦ на перебіг стабільної стенокардії та якість життя пацієнтів. Субстрактне переключення енергетичного обміну може бути досягнуто шляхом блокування окислення вільних жирних кислот (ВЖК) або активації окислення глюкози, поповнення запасів макроергів, посилення надходження глюкози в міокард, збільшення доставки та поглинання сукцинату ішемізованими клітинами, а також відкриття K^+ -АТФ-каналів. Ще в 1962 р. використання глюкозо-інсуліно-калієвої суміші (ГІК) у хворих з інфарктом міокарда (ІМ) з точки зору збільшення постачання серця глюкозою показало, що ГІК позитивно впливає на динаміку показників електрокардіограми (ЕКГ) при ГІМ, покращує ранню виживаність пацієнтів. Далі Raskley та співавтори в рандомізованому дослідженні підтвердили, що введення ГІК протягом 2,5 днів після розвитку ГІМ зумовлювало зниження смертності, а використання ГІК на фоні тромболітичної терапії (ТЛТ) або балонної ангіопластики в проспективному рандомізованому дослідженні ECLA (Estudios Cardio-

logicos Latinoamerica) супроводжувалося зниженням госпітальної смертності в групі, яка отримувала ГІК, на 66% ($P=0,008$). В дослідженні DIGAMI у хворих на ЦД інтенсивна інсулінотерапія у поєднанні з внутрішньовенним введенням глюкози також сприяла достовірному зниженню смертності від ІМ на 58% ($p=0,05$). В багатьох роботах прослідковується така закономірність: чим вищою була доза ГІК і чим раніше починалася терапія – тим очевиднішим був позитивний вплив ГІК на ризик ускладнень ГІМ. В Dutch study показано, що введення ГІК перед операцією черезшкірної транслюмінальної ангіопластики супроводжується достовірним збільшенням серцевого індексу на 40%, зниженням смертності на 78%, частоти аритмій, особливо тріпотіння передсердь, суттєвим зменшенням ризику розвитку післяопераційного кардіогенного шоку. ГІК має ще один позитивний ефект – здатність пригнічувати вивільнення ВЖК адипоцитами (дія інсуліну), що зумовлює зниження концентрації ВЖК в зоні ішемізованого міокарда. Однак застосування ГІК не отримало широкого поширення. Дані великих досліджень дають підстави вважати, що позитивного ефекту від цієї терапії слід очікувати лише у хворих із супутнім порушенням вуглеводного обміну (зокрема, дослідження CREATE) [6].

Розуміння того, що ІХС (на біохімічному рівні) – це невідповідність рівня споживання міокардом кисню (субстрат окислювального фосфорилування для утворення АТФ) до об'єму його доставки коронарним кровотоком, порушенням бета-окислення (ВЖК) в мітохондріях кардіоміоцитів з накопичення в мітохондріях недоокислених продуктів – ацилкарнітину і ацилкоензиму А (ацетил-КоА), а також сутності змін, які відбуваються в метаболізмі КМЦ при гіпоксії, сприяло формуванню нових уявлень про патогенез ІХС, визначенню нових адаптаційних ішемічних синдромів – «оглушення, гібернація і прекодиціювання міокарда», «метаболічне ремоделювання» (термін запропонований M. van Bilsen і співавторами в 2004 р. для позначення патологічних змін, опосередкованих надлишком активації жирних кислот в КМЦ), відкрило можливості нового напрямку медикаментозної дії на ішемізований міокард – МКЦ [7].

Значний інтерес до цієї групи препаратів було продемонстровано на Європейському конгресі кардіологів 2011 р. в Парижі, де було підкреслено, що атеросклеротичне ураження серця – не єдиний фактор, що викликає ішемію, і 50% ГІМ рееструються у пацієнтів, які не мають критичного стенозу. В зв'язку з цим було запропоновано альтернативний, «революційний» («Революція Коперника») підхід до лікування пацієнтів з ІХС: зробити акцент на КМЦ як основний мішені ішемії, а не на коронарній артерії. Отже, вибрати стратегію захисту КМЦ від ішемічного пошкодження незалежно від причинного механізму, оскільки достатнє насичення киснем для міокарда є важливою умовою для продукування енергії, необхідної для його нормального функціонування. У фізіологічних умовах 10% АТФ утворюється при окисному фосфорилуванні в мітохондріях за рахунок аеробного гліколізу (розщеплення глюкози до пірувату). Поповнення іншої кількості енергії для функціонування КМЦ при нормальному кисневому забезпеченні проходить за рахунок окислення ВЖК, розпад яких при окисному фосфорилуванні забезпечує синтез АТФ до 80–90%. Однак ВЖК порівняно з глюкозою – менш ефективно джерело АТФ – «паливо» для серця-насоса, оскільки при окисненні ВЖК

на синтез однієї й тієї самої кількості АТФ потрібно на 10% більше кисню. Виражений дисбаланс між потребою в кисні при окисленні глюкози і ВЖК у бік останніх призводить до того, що при ішемії в мітохондріях КМЦ накопичується велика кількість недоокислених активних форм ВЖК, що ще більше посилює дисбаланс окисного фосфорилування, зумовлює накопичення вільних радикалів, формування внутрішньоклітинного ацидозу, підвищення проникності клітинних мембран, вивільнення внутрішньоклітинних ферментів, накопичення іонів кальцію і як наслідок – порушення скоротливості серцевого м'язу. Якщо ішемія зберігається більш тривалий час, настає пошкодження мітохондріальних мембран, активація лізосомальних ферментів і як наслідок – загибель КМЦ. Тому в якості метаболічної кардіопротекторної терапії у хворих на ІХС, перш за все, показані засоби, які блокують парціальне окислення ВЖК, р-FOX-інгібітори (partial fatty and oxidation inhibitors) [7].

З метою покращення фармакотерапевтичної ситуації у хворих на ІХС необхідним стало створення препаратів із прямою цитопротекторною дією. Таким лікарським засобом став МКЦ мельдоній – 3-(2,2,2)-триметилгідразинію пропіонат (Метамакс, Дарниця), який знижує інтенсивність бета-окислення ВЖК за допомогою попередження надходження їх до мітохондрій: обмежує транспорт через мембрани мітохондрій лише довголанцюгових жирних кислот, в той час як коротколанцюгові можуть вільно проникати у мітохондрії та піддаватися окисленню, при цьому не відбувається накопичення недоокислених жирних кислот всередині мітохондрій. Це відрізняє триметилгідразинію пропіонат від триметазидину, який є прямим інгібітором бета-окислення ВЖК і гальмує у мітохондріях бета-окислення довголанцюгових і коротколанцюгових жирних кислот, блокуючи останню реакцію 4-стадійного процесу окислення ВЖК (3-кетואцил-КоА-тиолазу), що не заважає накопиченню активованих жирних кислот у мітохондріях і неминучого накопичення їх недоокислених форм всередині них. Мельдоній (Метамакс) є одним із найсильніших зворотних інгібіторів гама-бутиробетайну в карнітин, тим самим знижує карнітин-залежний транспорт жирних кислот у мітохондрії м'язової тканини. Це означає, що він практично не здатний виявляти токсичний вплив на дихання мітохондрій, адже блокує окислення не всіх жирних кислот.

Найбільш відомі клінічні дослідження ефективності мельдонію переважно були присвячені оцінці його протиішемічної дії при стабільній стенокардії. У більшості хворих, які отримували цей цитопротекторний ЛЗ у добовій дозі від 500 до 1000 мг впродовж 1–2 і більше тижнів, спостерігалось зниження добового числа нападів стенокардитичного болю, зростання толерантності до фізичного навантаження, збільшення обсягу виконаної роботи, зменшення задишки та добової потреби у нітратах [8–10]. У міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні MILSS II [11] було продемонстровано, що 12-місячний прийом мельдонію (1000 мг на добу) на фоні стандартної терапії 278 хворих зі стабільною стенокардією зумовлює суттєве покращення їх фізичного стану та якості життя. Зокрема, за даними навантажувальних тестів у пацієнтів відмічали збільшення толерантності до фізичного навантаження, достовірно збільшення часу до виникнення нападу стенокардії та/або появи депресії сегмента ST. В іншому подібному дослідженні використання мельдонію у хворих на стабільну

стенокардію І–III ФК на фоні традиційної антиангінальної терапії зумовлювало суттєве додаткове зменшення ішемії міокарда, про що свідчило покращення самопочуття пацієнтів та збільшення перфузії міокарда при навантажувальній пробі за даними одnofотонної емісійної комп'ютерної томографії міокарда. Автори дійшли висновку, що мельдоній має властивість попереджати або мінімізувати прояви стрес-індукованої ішемії, що дуже важливо для хворих зі стенокардією напруги або безбольовими епізодами ішемії [12]. При цьому виражений антиангінальний ефект розвивається починаючи вже з 5–7-ї доби лікування мельдонієм і набуває максимуму до 14-го дня. Сприятливий вплив мельдонію на перебіг ІХС пов'язаний також з його здатністю покращувати реологічні властивості крові. При стимуляції тромбоцитів щурів тромбіном мельдоній виявляє незначну, але достатню дозозалежну пригнічуючу дію на кальцієві канали кров'яних дозозалежних агрегаційний та адгезивний потенціал. В інших дослідженнях продемонстровано властивості мельдонію покращувати стан ліпідного обміну у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в період їх фізичної реабілітації. На фоні лікування мельдонієм спостерігалось зниження вмісту атерогенних фракцій ліпідів та продуктів їх перекисного окислення. Покращуючи ліпідний профіль, мельдоній робить додатковий внесок у попередження прогресування ІХС. Висока антиішемічна ефективність мельдонію продемонстрована в цілій низці досліджень останніх років при стенокардії (дослідження MILSS, MILLS I, MILLS II) [12–15], ІМ, відмічена його позитивна дія на толерантність до фізичного навантаження, зменшення клінічних проявів стенокардії, зниження потреби у нітратах, в тому числі у пацієнтів похилого віку. Продемонстрована доцільність застосування мельдонію у складі комбінованої терапії як систолічного, так і діастолічного типу хронічної серцевої недостатності.

Встановлено й інші позитивні ефекти мельдонію, насамперед – антиоксидантний. Він зменшує інтенсивність перекисного окислення ліпідів і підвищує активність ендогенних антиоксидантів, нівелюючи наслідки окисного стресу. В експерименті і клініці показано, що мельдоній може чинити позитивний вплив на дисфункцію ендотелію і, відповідно, зумовлює нормалізацію судинного тону. Розглядається й інший механізм підвищення біодоступності оксиду азоту на фоні прийому мельдонію – зменшення інтенсивності його вільнорадикальної інактивації. Крім того, він проявляє й інші судинні ефекти: зменшує периферичний опір судин, вазоспазм, викликаний дією адреналіну і ангіотензину. Препарат має цілий ряд плейотропних ефектів: підвищує чутливість до інсуліну, покращує метаболізм глюкози та ліпідів.

Встановлено, що додатковий прийом препарату мельдоній сприяє покращенню автономної регуляції серця за рахунок зниження гіперсимпатикотонії та зменшення індексу напруження регуляторних систем. Виявлено, що включення до складу комбінованої терапії хворих на хронічну серцеву недостатність препарату мельдоній супроводжувалося позитивним впливом на функціональний стан нирок: в групі хворих, які отримували мельдоній, спостерігалось більш вагоме зниження рівня мікроальбумінурії, зменшення кількості хворих зі зниженим функціональним нирковим резервом і клінічно значущим зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Напевно, мельдоній, збільшуючи синтез

гама-бутиробетатіну, має вазодилатуючі властивості, сприяє покращенню кровопостачання нирок, відновленню порушеної внутрішньоклубочкової гемодинаміки. Крім того, відмічена позитивна дія препарату може бути опосередкована його позитивним впливом на вуглеводний і ліпідний обмін, інсулінорезистентність, що зумовлює патогенетичність і доцільність використання препарату в лікуванні хворих на ІХС у складних коморбідних ситуаціях, в тому числі у хворих з порушенням вуглеводного та ліпідного обміну (МС, ЦД 2-го типу), що дозволяє посилити антиішемічний ефект в органах-мішенях, забезпечуючи тим самим кращу якість життя [17]. Проведені до цього часу дослідження показали доцільність його включення до складу комплексного лікування діабетичної ретинопатії, позитивний вплив на перебіг діабетичної нефропатії, нейропатії, мнестичної функції та якості життя у хворих з АГ похилого віку, в гострий період інсульту та після перенесеного інсульту, при захворюваннях периферичних артерій.

Відсутність значущих побічних ефектів, зручна лікарська форма для перорального прийому, можливість використання ЛЗ у вигляді внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій дозволяють широко застосовувати мельдоній (Метамакс, Дарниця) у складі комбінованої патогенетичної протиішемічної терапії гострих і хронічних форм ІХС як в амбулаторній, так і в госпітальній практиці.

Таким чином, концепція використання МЦК – препаратів, які ефективно впливають на енергетичний обмін кардіоміоцита і дозволяють покращити ефективність утилізації кисню міокардом в умовах ішемії, дозволяє припустити можливість не тільки ефективного, але й патогенетичного їх впливу як на хворих з ІХС, так і у складних коморбідних ситуаціях, з якими часто зустрічається лікар-клініцист у реальній клінічній практиці.

Література

1. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». – К.: МОЗ України, 2011. – 104 с.
2. World Health Organization. The World Health Report 2003: Shaping the Future 2003.
3. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // Consilium Medicum. – 2002. – №4 (11). – С. 572–575.
4. Marzilli M. Preductal MR. Od desetiletých klinických zkušeností s léčbou u stabilní anginy pectoris k novým perspektivám // Medicina propracování. – 2011. – Vol. 12 (1). – P. 95–98.
5. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К., 2009. – 155 с.
6. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: Моріон, 2011. – 408 с.
7. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolicremodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61 (2). – P. 218–226.
8. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией // Росс. кардиол. журн. – 2010. – №4. – С. 158–168.
9. Фуштей И.М. Некоторые вопросы метаболической терапии при ишемической болезни сердца // Сучасні мед. технології. – 2010. – №3. – С. 110–116.
10. Beneficial effects of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats / Nakano M., Kirimoto I., Asaka A. et al. // Fundam. Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol. 13, №5. – P. 521–526.
11. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial / V. Dzerve, D. Matisone, Y. Pozdnyakov et al. // Seminars in Cardiovascular Medicine. – 2010. – Vol. 16, №3. – P. 1–8.
12. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // Sem. Cardiovasc. Med. – 2010. – №16 (3). – С. 1–8.
13. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Квітень. – 2010. – №7. – С. 236.
14. Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47 (10). – P. 544–51.
15. Киселев А. Р., Шварц В. А., Посненкова О. М. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде. ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий // Consilium Medicum. – 2010. – №12 (5). – С. 94–98.
17. Михин В. П., Поздняков Ю. М., Хлебодаров Ф. Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №11 (1). – С. 96–103.