

НОВЫЕ СПОСОБЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Дранкина О.М.^{*}, Козлова Е.И.

Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Статистика сердечно – сосудистых заболеваний по России выглядит неутешительно: каждый 16-й житель России страдает ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. В настоящее время в промышленно развитых странах на различные формы ИБС и их осложнения приходится до 80 % смертности. Например, в Российской Федерации в 2008 году ИБС стала причиной гибели более 500 тысяч человек, что составило одну треть от всей госпитальной смертности, а страдают данным заболеванием более 5,8 миллионов человек. В США распространенность ИБС в 10,3 раза ниже, чем в нашей стране, ежегодно эта болезнь впервые выявляется у 5 миллионов американцев. В Англии ИБС – причина 30% госпитальной смертности у мужчин и 20% – у женщин. По показателям смертности от этой болезни среди промышленно развитых стран, лидерами являются Финляндия, Северная Ирландия, США, Англия, Австралия. Наиболее благополучная ситуация в Японии, Голландии, Германии, Франции [2].

Данная ситуация обязывает ученых и врачей всего мира искать новые подходы к лечению ИБС. В настоящее время основным механизмом действия противоишемических препаратов является коррекция ишемии путем уменьшения потребления миокардом кислорода и увеличения доставки кислорода к миокарду. Но нельзя не уделять внимание препаратам, позволяющим корректировать метаболизм миокарда и тем самым устранять нежелательные изменения, вызванные ишемией.

Ишемия миокарда (ИМ) это – метаболическое повреждение, характеризующееся нарушением ионного гомеостаза, прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов метаболизма – таких, как лактат, ионы H^+ , свободные кислородные радикалы, а также ионов натрия и кальция, что приводит к морфологическому повреждению и, в конечном итоге, к гибели клетки [3].

Схемы и алгоритмы лечения ИБС известны: антиагреганты, бета-блокаторы, статины, при необходимости – нитраты. В последнее время для улучшения клинического эффекта комплексной антиишемической терапии врачи общей практики применяют препараты, влияющие на метаболизм миокарда.

Для адекватной работы миокарда необходимо постоянное поступление энергии к кардиомиоцитам. В основе этого процесса лежит окисление и фосфорилирование двух основных субстратов: свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы, так же в качестве источников образования энергии могут быть исполь-

зованы лактат, кетоновые тела, аминокислоты [4]. При попадании в цитозоль СЖК частично эстерифицируются с формированием триглицеридов, которые депонируются внутри клетки или ацилируются и превращаются в активную форму – ацил-коэнзим А (ацил-КоА). При взаимодействии его с белком-переносчиком карнитином образуется ацилкарнитин, который транспортируется в митохондрии. Там ацилкарнитин расщепляется, карнитин возвращается в цитозоль, а ацил-КоА подвергается β -окислению, в результате которого образуется ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА) [3, 4].

При нормальном кровоснабжении миокарда основным источником его энергообеспечения служит утилизация СЖК. В результате дефицита кислорода в клетках происходит накопление промежуточных продуктов обмена СЖК – ацилкарнитина, ацил-КоА, НАД \cdot Н и др. Все это приводит к ряду негативных воздействий на миокард, вызывая энергодефицитное состояние. Чтобы предотвратить повреждение и гибель кардиомиоцитов, нужно улучшить их кровоснабжение или ограничить синтез промежуточных продуктов [4].

Группа препаратов, улучшающих метаболизм и энергообеспечение миокарда, уменьшающих гипоксию, велика и неоднородна. Несмотря на то, что крупные рандомизированные клинические исследования с этой группой препаратов не проводились, врачи отмечают положительный клинический эффект при присоединении триметазидина.

Поиск веществ, влияющих на метаболизм миокарда, велся долгое время. Одним из первых препаратов был антиоксидант с клинически значимой эффективностью – триметазидин, разработанный в 1961 г. Во Франции. Через 27 лет, в 1975 году, в Институте органического синтеза АН Латвии был получен триметазидин 2-го поколения – милдронат. В клинической практике применяется с 1984 г. Препарат широко исследован в Латвии, России, Франции, Японии и США.

Милдронат служит структурным аналогом гамма-бутиробетаина. Угнетает активность гамма-бутиробетаин-гидроксилазы, уменьшает содержание свободного карнитина, снижает карнитинзависимое окисление жирных кислот. Препарат также ингибирует реабсорбцию карнитина в почках путем снижения ренального транспорта карнитина [5,6].

Таким образом, милдронат ограничивает транспорт и накопление в митохондриях активированных форм СЖК и способствует снижению скорости их β -окисления. Блокируя транспорт неокислен-

ных СЖК, он предотвращает повреждение мембран кардиомиоцитов, происходит переключение процесса образования энергии в сердце с окисления СЖК на анаэробный гликолиз, при котором в качестве субстрата энергии используется глюкоза, а также предотвращает накопление токсических продуктов обмена веществ, обеспечивает доставку образующегося АТФ к органеллам клетки и адаптирует обмен веществ клетки в условиях ишемии. В экспериментальных исследованиях доказано, что применение милдроната способствует 5-кратному снижению содержания карнитина и ацилкарнитина, оказывающих повреждающее влияние на мембрану кардиомиоцита. При этом в митохондриях поступает меньше СЖК и их окисление в миокарде сокращается вдвое. СЖК накапливаются в сыворотке крови, их содержание в цитоплазме кардиомиоцита не повышается, что важно для сохранения его жизнедеятельности и нормального функционирования [5].

Нормализация функции мембраны кардиомиоцитов, приводит к лучшему связыванию липопротеидов низкой плотности с рецепторами апо-В100, в результате чего происходит снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [5,6, 9,10].

Для оценки клинической эффективности Милдроната был проведен ряд клинических исследований. В исследованиях было выявлено, что увеличение количества гамма-бутиробетаина, приводит к увеличению синтеза оксида азота. Физиологические эффекты оксида азота проявляются в нормализации тонуса кровеносных сосудов и уменьшении агрегации тромбоцитов.

По результатам проведенных научных работ, препарат снижает уровень С-реактивного белка, способствует ослаблению экспрессии семейства интерлейкинов-1 (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β) [11], оказывает антикетогенный эффект при сахарном диабете и ожирении за счет ингибирования β – окисления жирных кислот и повышения гликолиза [12], увеличивает уровень интерферона и активирует гуморальный иммунитет [13].

Применение милдроната в дозе 1000 мг в сутки в течение 6 недель ведёт к положительной динамике клинической картины у больных ИБС за счёт уменьшения частоты ангинозных приступов и используемых нитратов, улучшается толерантность к физической нагрузке, по данным велоэргометрии. У больных с постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения ведёт к увеличению фрак-

ции выброса левого желудочка и положительному изменению временных параметров систолы и диастолы левого желудочка, скорости изгнания и наполнения [14].

Анализируя данные об эффективности милдроната в составе комплексной антиаритмической терапии можно предположить, что прием препарата в течение 4-х недель приводит к значимому уменьшению нарушений ритма сердца (желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, пароксизмов фибрилляции предсердий). Прослеживается тенденция к восстановлению электрической гомогенности миокарда у больных с желудочковыми экстрасистолами. Включение милдроната в схему комплексной терапии оказывает положительное влияние на показатели функции эндотелия, достоверно повышая эндотелий – зависимую релаксацию артерии, улучшает качество жизни и клиническое течение заболевания, что проявляется уменьшением приступов стенокардии и дополнительного приема короткодействующих нитратов, а также эпизодов нарушений ритма сердца.

Основные эффекты милдроната при сердечно – сосудистых заболеваниях следующие:

- распределение кровотока в пользу очагов ишемии в миокарде;
- восстановление равновесия между доставкой и потребностью кардиомиоцитов в кислороде в условиях повышенной нагрузки, устранение накопления токсических продуктов обмена в клетках, защита от повреждения;
- в случае острого ишемического повреждения миокарда обеспечивает замедление образования некротической зоны, укорачивание реабилитационного периода;
- при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца – улучшение сократительной функции миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии;
- при острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшение циркуляции крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка.

Таким образом, в некоторых клинических ситуациях добавление милдроната к комплексной антиишемической и антиаритмической терапии целесообразно, поскольку способствует повышению качества жизни больных.

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2006 году. Статистические материалы. Часть II. М., 2007.
2. Патология человека: Учебник. В 2 томах. Том 2. Частный курс, ч. I / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, П.Ф. Литвицкий. – М.: ОАО “Издательство “Медицина””, 2009. – 576 с.: ил.
3. Патология человека: Учебник. В 2 томах. Том 1. Общий курс. / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, П.Ф. Литвицкий. – М.: ОАО “Издательство “Медицина””, 2009. – 336 с.: ил.
4. Биохимия: Учебник. Северин Е. С., Северина Е. С. / Под ред. Северина Е. С., 2008 г., Изд.: Гэотар-Медиа, издательская группа.
5. M. Kuwajima, H. Narashima, M. Hayashi, et al. Pharmacokinetic analysis of cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol. 289. – P. 93-102.
6. M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer, et al. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency // Eur. J. Biochem. – 2001. – Vol. 268. – P. 1876-1887.
7. М. Дамброва, Д. Дайя, Э. Лиепиньш и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса // Врачебное дело. – 2004. – №2.
8. Altarejos JY, Taniguchi M, Clanachan AS, et al. Myocardial ischemia differentially regulates LKB1 and an alternate 5'-AMP-activated protein kinase // J Biol Chem 2005;280:183-90.
9. Wahre T, Yundestat A, Smith C, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors // Circulation 2004;109: 1966-72.
10. Шутенко Ж.В., Мейрена Д.В., Кальвиньш И.Я. и др. Усиление антикетогенного эффекта экзогенной глюкозы с помощью нового ингибитора бета-окисления – милдроната // Вопр. мед. хим. – 1991. – март-апрель. – №37(2). – С.59–60.
11. Орлов В.А., Соколова В.И., Замотаев И.П. и др. Клинико-иммунологические аспекты использования милдроната у больных с бронхолегочными заболеваниями // Антибиот. химиотер. – 2001. – Июнь. – №38(8).
12. Парахонский А.П., Тертышная Г.В. Коррекция метаболизма в кардиологической практике.
13. Л.М. Василец, Корягина Н.А. Эффекты милдроната в комплексной терапии фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии у больных ИБС. Сб. научн. трудов “Актуальные вопросы клинической медицины”. - Пермь, 2005 – С.141-143.
14. А.В. Туев, Л.М. Василец, Корягина Н.А. Включение милдроната в комплексную терапию фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии больных ИБС / II Съезд Уральского Федерального округа. – Екатеринбург, 2007.- С. 216-218.

Поступила 10/02 – 2010

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: drapkina@yandex.ru

[Драпкина О.М. (*контактное лицо) – профессор, зав. кардиологическим отделением, Козлова Е.И. – сотрудник клиники].