

АНТИГИПОКСАНТЫ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов, А.Н. Смагина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Для улучшения энергетического статуса клетки могут быть использованы фармакологические препараты — антигипоксанты, представленные основными пятью группами (ингибиторы окисления жирных кислот, сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства, естественные компоненты дыхательной цепи, искусственные редокс-системы, макроэргические соединения). Приведены сведения о механизмах действия, основных эффектах и результатах клинических исследований препаратов, для которых антигипоксическое действие является главным или клинически значимым. Обращено внимание на сукцинатсодержащие препараты, сочетающие свойства сбалансированного полиионного раствора и антигипоксанта (реамберин, цитофлавин, ремаксол), эффективно реализующие свое лечебное действие при самой разнообразной патологии (ишемический инсульт, токсическая, гипоксическая и дисциркуляторная энцефалопатия, инфекционные заболевания, постгипоксические повреждения центральной нервной системы у новорожденных, различные интоксикации и др.).

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксанты, реамберин, цитофлавин, ремаксол

ANTIHYPOXANTS IN CURRENT CLINICAL PRACTICE

S.V. Okovity, D.S. Sukhanov, V.A. Zaplutanov, A.N. Smagina

Sankt-Peterburg State Chemical and Pharmaceutical Academy; I.I. Mechnikov North-West State Medical University; I.P. Pavlov Sankt-Peterburg State Medical University

Hypoxia is a universal process accompanying and determining the development of various pathological conditions. In the most general form hypoxia can be defined as the incompatibility between energy requirements of the cell and energy production in the system of mitochondrial oxidative phosphorylation. The energetic status of the cell can be improved by such pharmacological products as antihypoxants of 5 groups: inhibitors of fatty acid oxidation, succinate-containing and succinate-producing agents, components of the natural respiratory chain, artificial redox-systems, and macroergic compounds. This paper is focused on the mechanisms of action of these products, their major effects, and results of clinical studies. Special emphasis is laid on succinate-containing products combining properties of a balanced polyionic solution and an antihypoxant (reamberin, cytoflavin, remaxol). They are known to be effective against various pathological conditions including ischemic stroke, toxic, hypoxic and dyscirculatory encephalopathies, infectious diseases, posthypoxic lesions in the central nervous system of newborns, various intoxications, etc.

Key words: hypoxia, antihypoxants, reamberin, cytoflavin, remaxol

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального

окислительного фосфорилирования. Причины нарушения продукции энергии в гипоксической клетке неоднозначны: расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородтранспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции,

эндотоксемия. Непосредственной же причиной этой недостаточности при подавляющем большинстве патологических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии. В результате развивается угнетение митохондриального окисления. В первую очередь подавляется активность NAD-зависимых оксидаз (дегидрогеназ) цикла Кребса при начальном сохранении активности FAD-зависимой сукцинатоксидазы, ингибирующейся при более выраженной гипоксии.

Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий дефицит АТФ — универсального источника энергии в клетке. Дефицит энергии составляет суть любой формы гипоксии и обуславливает качественно однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях. Снижение концентрации АТФ в клетке приводит к ослаблению ее ингибирующего влияния на один из ключевых ферментов гликолиза — фосфофруктокиназу. Активирующийся при гипоксии гликолиз частично компенсирует недостаток АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза с результирующим аутоингибированием гликолиза.

Гипоксия приводит к комплексной модификации функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. Повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Основными причинами этого явления служат энергодефицит и активация на его фоне фосфолиполиза и перекисного окисления липидов. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот (ЖК), усилению их перекисного окисления. Последнее стимулируется в результате подавления активности антиоксидантных систем из-за распада и торможения синтеза их белковых компонентов и в первую очередь супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др.

Энергодефицит при гипоксии способствует накоплению Ca^{2+} в цитоплазме клетки, поскольку блокируются энергозависимые процессы удаления Ca^{2+} из клетки, что приводит к активации Ca^{2+} -зависимых фосфолипаз. Один из защитных механизмов, препятствующий накоплению Ca^{2+} в цитоплазме, заключается в захвате Ca^{2+} митохондриями. При этом повышается метаболическая активность митохондрий, направленная на поддержание постоянства внутримитохондриального заряда и перекачку протонов, что сопровождается увеличением расхода АТФ. Замыкается порочный круг: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует свободнорадикальное окисление, а активация свободнорадикальных процессов, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляет энергодефицит.

В отсутствие гипоксии некоторые клетки (например, кардиомиоциты) получают АТФ за счет расщепления ацетил-КоА в цикле Кребса и основными источниками энергии выступают глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). При адекватном кровоснабжении 60—90% ацетил-КоА образуется за счет окисления СЖК, а остальные 10—40% — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты. Примерно половина пировиноградной кислоты внутри клетки образуется за счет гликолиза, а вторая половина — из лактата, поступающего в клетку из крови. Катаболизм СЖК по сравнению с гликолизом требует большего количества кислорода для синтеза эквивалентного количества АТФ.

При достаточном поступлении кислорода в клетку глюкозная и жирнокислотная системы энергообеспечения находятся в состоянии динамического равновесия. В условиях гипоксии количество поступающего кислорода недостаточно для окисления ЖК. В результате в митохондриях происходит накопление недоокисленных активированных форм ЖК (ацилкарнитин, ацил-КоА), которые способны блокировать адениннуклеотид-транслоказу, что сопровождается подавлением транспорта произведенного в митохондриях АТФ в цитозоль, и повреждать мембраны клеток, оказывая детергентное действие.

Для улучшения энергетического статуса клетки может быть использовано несколько подходов:

- повышение эффективности использования митохондриями дефицитного кислорода вследствие предупреждения разобщения окисления и фосфорилирования, стабилизации мембран митохондрий;

- ослабление ингибирования реакций цикла Кребса, особенно поддержание активности сукцинатоксидазного звена;

- возмещение утраченных компонентов дыхательной цепи;

- формирование искусственных редокс-систем, шунтирующих перегруженную электронами дыхательную цепь;

- экономизация использования кислорода и снижение кислородного запроса тканей либо ингибирование путей его потребления, не являющихся необходимыми для экстренного поддержания жизнедеятельности в критических состояниях (нефосфорилирующее ферментативное окисление — терморегуляторное, микросомальное и др., неферментативное окисление липидов);

- увеличение образования АТФ в ходе гликолиза без увеличения продукции лактата;

- снижение расходования АТФ на процессы, не определяющие экстренное поддержание жизнедеятельности в критических ситуациях (различные синтетические восстановительные реакции, функционирование энергозависимых транспортных систем и т.д.);

- введение извне высокоэнергетических соединений.

В настоящее время одним из путей реализации этих подходов является применение фармакологических препаратов — антигипоксантов.

Классификация антигипоксантов

[Оковитый С.В., Смирнов А.В., 2005]

1. Ингибиторы окисления жирных кислот.
2. Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства.
3. Естественные компоненты дыхательной цепи.
4. Искусственные редокс-системы.
5. Макроэргические соединения.

Ингибиторы окисления жирных кислот

Среди этой группы препаратов выделяют прямые ингибиторы карнитинпальмитилтрансферазы-I (пергекселин, этомоксир), парциальные ингибиторы окисления ЖК (ранолазин, триметазидин, мельдоний) и непрямые ингибиторы окисления ЖК (карнитин).

Пергекселин и этомоксир способны угнетать активность карнитин—пальмитилтрансферазы-I, нарушая таким образом перенос длинноцепочечных ацильных групп на карнитин, что приводит к блокаде образования ацилкарнитина. Вследствие этого падает внутримитохондриальный уровень ацил-КоА и уменьшается NADH/NAD соотношение, что сопровождается повышением активности пируватдегидрогеназы и фосфофруктокиназы, а следовательно, стимуляцией окисления глюкозы, что является более энергетически выгодным по сравнению с окислением ЖК.

Пергекселин назначают перорально в дозе 200—400 мг/сут длительностью до 3 мес, однако его клиническое применение ограничивается неблагоприятными эффектами — развитием невропатии и гепатотоксичностью. Этомоксир используется в дозе 80 мг/сут длительностью до 3 мес, однако вопрос о безопасности препарата окончательно не решен, учитывая его способность необратимо ингибировать карнитинпальмитилтрансферазу-I.

Триметазидин, ранолазин и мельдоний относят к парциальным ингибиторам окисления ЖК. *Триметазидин* (предуктал) блокирует 3-кетонацилтиолазу — один из ключевых ферментов окисления ЖК, что приводит к подавлению их окисления в митохондриях. Под влиянием препарата увеличиваются окисление пирувата и гликолитическая продукция АТФ, снижается концентрация АМФ и АДФ, тормозится накопление лактата и развитие ацидоза, подавляется свободнорадикальное окисление.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) TEMS у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) применение триметазидина способствовало уменьшению частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на 25% с повышением толерантности больных к физической нагрузке.

При инфаркте миокарда (ИМ) короткий внутривенный курс препарата не продемонстрировал влияния на госпиталь-

ную и долгосрочную смертность, а также на частоту комбинированной конечной точки (РКИ EMIP — FR). В то же время он достоверно уменьшал частоту затяжных ангинозных приступов и рецидивов ИМ у больных, перенесших тромболитический.

У пациентов, перенесших ИМ, дополнительное включение триметазидина в стандартную терапию позволяет достичь уменьшения числа приступов стенокардии, сокращения применения короткодействующих нитратов и улучшения качества жизни (РКИ ПРИМА).

Получены первые данные об эффективности триметазидина у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Показано, что длительный (не менее года) прием препарата улучшает функциональный класс (ФК) и сократимость левого желудочка (ЛЖ) у больных с сердечной недостаточностью. В РКИ ПРЕАМБУЛА у больных с сочетанной патологией (ИБС+ХСН II—III ФК) триметазидин продемонстрировал способность уменьшать ФК ХСН, улучшать клиническую симптоматику и переносимость физической нагрузки.

Ранолазин (ранекса) также является ингибитором окисления ЖК, хотя его биохимическая мишень пока не установлена. Он оказывает антиишемический эффект вследствие ограничения использования в качестве энергетического субстрата СЖК и увеличения использования глюкозы. Это приводит к образованию большего количества АТФ на единицу потребленного кислорода.

Ранолазин обычно используют в комбинированной терапии больных ИБС вместе с антиангинальными препаратами. Так, в РКИ ERICA показана антиангинальная эффективность ранолазина у больных со стабильной стенокардией, имевших приступы, несмотря на прием максимально рекомендуемой дозы амлодипина. У женщин эффективность препарата ниже, чем у мужчин.

Результаты РКИ MERLIN-TIMI 36 у больных с ИМ продемонстрировали, что препарат уменьшает выраженность клинических симптомов и обладает антиаритмической активностью, уменьшая число эпизодов тахикардии, однако не влияет на долгосрочный риск смерти и развития ИМ у пациентов с ИБС.

Мельдоний (милдронат) обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника γ -бутиробетанина. Вследствие этого нарушается карнитиноопосредованный транспорт длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных ЖК. Это означает, что мельдоний практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как не может полностью блокировать окисление всех ЖК. Частичная блокада окисления ЖК включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая эффективнее (на 12%) использует кислород для синтеза АТФ.

Мельдоний, как и триметазидин, при стабильной стенокардии уменьшает частоту приступов стенокардии, повышает толерантность больных к физической нагрузке и снижает потребление короткодействующего нитроглицерина. Окончательно определить место препарата в лечении кардиологических больных можно будет по окончании РКИ MILLS 1 и MILLS 2.

Карнитин (витамин В₁₂) является эндогенным соединением и играет важную роль в переносе длинноцепочечных ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение низших ЖК происходят без карнитина. Кроме того, карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА.

Антигипоксическое действие карнитина связано с блокадой транспорта ЖК в митохондрии, является дозозависимым и про-

Сравнительный состав (в мг) сукцинатсодержащих препаратов

Компонент препарата	Реамберин (400 мл)	Ремаксол (400 мл)	Цитофлавин (10 мл)	Оксиметилэтилпиридина сукцинат (5 мл)
Парентеральные формы				
Янтарная кислота	2112	2112	1000	—
Оксиметилэтилпиридина сукцинат	—	—	—	250
N-метилглюкамин	3490	3490	1650	—
Никотинамид	—	100	100	—
Инозин	—	800	200	—
Рибофлавина мононуклеотид	—	—	20	—
Метионин	—	300	—	—
NaCl	2400	2400	—	—
KCl	120	120	—	—
MgCl	48	48	—	—
Пероральные формы				
Янтарная кислота	—	—	300	—
Оксиметилэтилпиридина сукцинат	—	—	—	100—150
Никотинамид	—	—	25	—
Инозин	—	—	50	—
Рибофлавина мононуклеотид	—	—	5	—

является при назначении высоких доз препарата, в то время как низкие дозы оказывают лишь витаминное действие. Одно из самых больших РКИ с применением карнитина — CEDIM. При проведении его было показано, что длительная терапия карнитином в достаточных дозах (9 г/сут в течение 5 дней с переходом на пероральный прием 6 г/сут в течение 12 мес) у больных с ИМ ограничивает дилатацию ЛЖ.

Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства

Сукцинатсодержащие средства

Практическое использование в качестве антигипоксантов находят препараты, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена. Это FAD-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии по сравнению с NAD-зависимыми оксидазами, может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене сукцината (янтарной кислоты). Сравнительный состав препаратов приведен в таблице.

В последние годы установлено, что янтарная кислота реализует свои эффекты не только как интермедиант различных биохимических циклов, но и как лиганд орфанных рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками (G_i/G_o и G_s). Эти рецепторы обнаружены в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), а также в печени, селезенке, сосудах. Активация этих рецепторов сукцинатом, присутствующим в сосудистом русле, увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глуконеогенез, повышает артериальное давление (через непосредственное увеличение образования ренина). Некоторые эффекты янтарной кислоты представлены на схеме.

Одним из препаратов, созданных на основе янтарной кислоты, является *реамберин*, представляющий собой сбалансированный полиионный раствор с добавлением N-метилглюкаминовой соли янтарной кислоты. Наряду с антигипоксантами активностью, обусловленной сукцинатом, препарат обладает дезинтоксикационными (при различных интоксикациях, в частности, алкоголем, противотуберкулезными препаратами) и антиоксидантными (за счет активации ферментативного звена антиоксидантной системы) свойствами.

Реамберин используют при разлитом перитоните с синдромом полиорганной недостаточности, тяжелой сочетанной

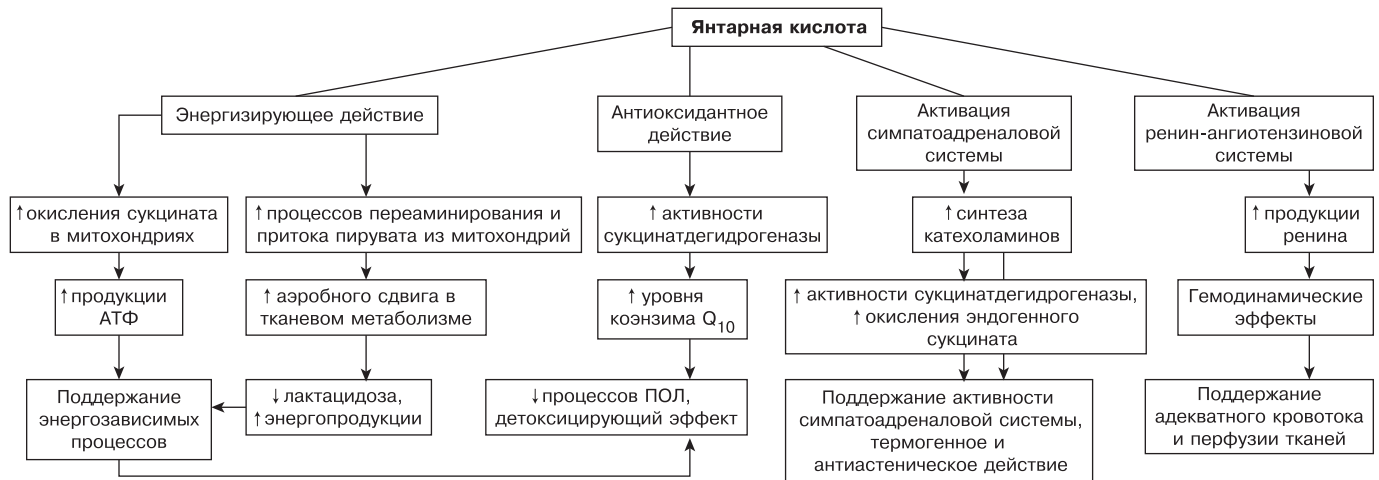


Схема. Некоторые эффекты экзогенно вводимой янтарной кислоты.

травме, острых нарушениях мозгового кровообращения (по ишемическому и геморрагическому типу).

Показана эффективность препарата (уменьшение длительности и выраженности основных клинических проявлений заболевания) при инфекционных заболеваниях (грипп и ОРВИ, пневмонии, острые кишечные инфекции), обусловленная его выраженным детоксицирующим и непрямым антиоксидантным действием.

Применение препарата у больных с поражением коронарных артерий при аортокоронарном шунтировании с пластикой ЛЖ и/или протезированием клапанов и использованием экстракорпорального кровообращения в интраоперационном периоде позволяет снизить частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде (в том числе повторных ИМ, инсультов, энцефалопатии).

Использование реамберина на этапе выведения из анестезии приводит к сокращению времени восстановления двигательной активности и адекватного дыхания, ускорению восстановления функций головного мозга.

Комбинированное антигипоксическое действие оказывает препарат *цитофлавин*. В данной рецептуре антигипоксическое действие янтарной кислоты дополняется рибофлавином, способным за счет своих коферментных свойств увеличивать активность сукцинатдегидрогеназы и оказывающим не прямое антиоксидантное действие (за счет восстановления окисленного глутатиона). Предполагается, что входящий в состав никотинамид активирует NAD-зависимые ферментные системы, однако этот эффект менее выражен, чем у NAD. За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода.

Основное применение цитофлавина нашел при гипоксических и ишемических повреждениях центральной нервной системы (ЦНС) (ишемический инсульт, токсическая, гипоксическая и дисциркуляторная энцефалопатия), а также в терапии различных патологических состояний, в том числе в комплексном лечении больных, находящихся в критическом состоянии. Так, применение препарата обеспечивает снижение летальности у больных с острым нарушением мозгового кровообращения до 4,8—9,6% против 11,7—17,1% у пациентов, не получавших препарат.

В достаточно крупном РКИ, включавшем 600 пациентов с хронической ишемией головного мозга, цитофлавин продемонстрировал способность уменьшать когнитивные расстройства и неврологические нарушения, восстанавливать качество сна и улучшать качество жизни.

Использование препарата для профилактики и лечения постгипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных, перенесших церебральную гипоксию/ишемию,

уменьшает частоту и выраженность неврологических осложнений, а в остром периоде перинатального поражения ЦНС позволяет достичь более высоких индексов психического и моторного развития детей на первом году жизни. Кроме того, показана эффективность препарата у детей при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах.

Ремаксол — препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора, антигипоксанта и гепатотропного средства. Антигипоксический эффект ремаксолоа сходен с таковым реамберина и обеспечивает как активацию синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения. Кроме того, предполагается, что янтарная кислота может выступать как паракринный агент, оказывающий воздействие на пернициты (клетки Ито) в печени через рецепторы SUCNR1. Это обуславливает активацию перницитов, обеспечивающих синтез компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в метаболизме и регенерации клеток печеночной паренхимы.

Метионин активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Кроме того, под влиянием метионинаденилтрансферазы из метионина и АТФ в организме образуется S-аденозилметионин (SAM).

Эффект инозина был рассмотрен выше, однако стоит упомянуть о том, что он обладает и свойствами нестероидного анаболика, ускоряющего репаративную регенерацию гепатоцитов.

Наиболее заметное действие ремаксолоа оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что позволяет использовать его в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах. Эффективность препарата установлена при вирусных (хронический вирусный гепатит С), лекарственных (противотуберкулезными агентами) и токсических (этанолом) поражениях печени.

Подобно S-аденозилметионину, ремаксолоа дает антидепрессивный и антиастенический эффекты. Кроме того, при острых алкогольных интоксикациях он уменьшает частоту развития и длительность алкогольного делирия, сроки пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и общую продолжительность лечения.

В качестве комбинированного сукцинатсодержащего препарата может рассматриваться и *оксиметилэтилпиридина сукцинат* — ОМЭПС (мексидол), представляющий собой комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином, обладающим относительно слабой антигипоксической активностью, но увеличивающим транспорт сукцината через мембраны. Подобно эмоксипину, ОМЭПС является ингибитором свободнорадикальных процессов, но оказывает более выраженное антигипоксическое действие.

Основные клинические испытания ОМЭПС были проведены по изучению его эффективности при расстройствах ишемического генеза (ИМ, ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия и другие состояния, сопровождающиеся гипоксией тканей).

Продолжительность приема и выбор индивидуальной дозы зависят от тяжести состояния больного. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая — 250 мг.

Сукцинатобразующие средства

Со способностью превращаться в сукцинат в цикле Робертса (γ -аминобутиратном шунте) связано противогипоксическое действие оксипутирата натрия. Трансаминирование γ -аминоасляной кислоты с α -кетоглутаровой кислотой является основным путем метаболической деградации γ -аминоасляной кислоты. Образующийся по ходу нейробиохимической реакции полуальдегид янтарной кислоты с помощью сукцинатсемиальдегиддегидрогеназы при участии NAD окисляется в янтарную кислоту, которая включается в цикл трикарбоновых кислот. Этот процесс протекает преимущественно в нервной ткани, однако в условиях гипоксии он может реализовываться и в других тканях.

Благоприятное действие оксипутирата натрия при гипоксии обусловлено тем, что он активирует энергетически более выгодный пентозный путь обмена глюкозы с ориентацией его на путь прямого окисления и образования пентоз, входящих в состав АТФ. Помимо этого, активация пентозного пути окисления глюкозы создает повышенный уровень NADP·H как необходимого кофактора синтеза гормонов, что особенно важно для функционирования надпочечников. Изменение гормонального фона при введении препарата сопровождается повышением в крови содержания глюкозы, которая дает максимальный выход АТФ на единицу использованного кислорода.

С обменом сукцината частично связан также противогипоксический эффект *полиоксифумарина*, представляющего собой коллоидный раствор, содержащий один из компонентов цикла Кребса — фумарат, хорошо проникающий через мембраны и легко утилизируемый в митохондриях. При наиболее жесткой гипоксии происходит обращение терминальных реакций цикла Кребса и фумарат превращается в сукцинат с накоплением последнего. При уменьшении глубины гипоксии направление терминальных реакций цикла Кребса меняется на обычное при этом, накопившийся сукцинат активно окисляется. В этих условиях и фумарат преимущественно окисляется после превращения в малат.

Полиоксифумарин используется в качестве компонента перфузионной среды для первичного заполнения контура аппарата искусственного кровообращения (11—30% объема) при операциях коррекции пороков сердца, положительно влияя на стабильность гемодинамики в постперфузионном периоде, снижая потребность в инотропной поддержке.

Конфумин (15% раствор фумарата натрия для инфузий) используется при различных гипоксических состояниях (гипоксия при нормоволемии, шок, тяжелые интоксикации), в том числе в тех случаях, когда противопоказано введение больших объемов жидкости и другие инфузионные препараты с антигипоксическим действием не могут быть использованы.

Естественные компоненты дыхательной цепи

Практическое применение нашли и антигипоксанты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий — *цитохром С* и *убихинон* (убинон). Эти препараты выполняют заместительную функцию, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрий теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов.

Цитохром С может быть полезным средством комбинированной терапии критических состояний. В эксперименте доказано, что экзогенный цитохром С при гипоксии и повреждении мембран проникает в клетку и митохондрии, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования. Показана эффективность препарата при асфиксии новорожденных, отравлении снотворными средствами, окисью углерода, различных повреждениях миокарда, нарушениях мозгового и периферического кровообращения. Обычная доза препарата составляет 10—15 мг внутривенно, внутримышечно или внутрь (1—2 раза в день).

Комбинированным препаратом, содержащим цитохром С, является *энергостим* (цитохром С — 10 мг, никотинамиддинуклеотид — 0,5 мг, инозин — 80 мг), рекомендованный для применения при ИМ.

Убихинон (кофермент Q₁₀) — кофермент, представляющий собой производное бензохинона. Он является переносчиком электронов и протонов от внутренней к наружной стороне мембраны митохондрий, компонентом дыхательной цепи, а также способен выполнять роль антиоксиданта.

Убихинон (убинон) в основном изучался в комплексной терапии больных с ИБС, ИМ и ХСН.

У больных с ИБС I—II ФК препарат позволяет улучшить клиническое течение заболевания, снизить частоту приступов, повысить толерантность к физической нагрузке. Сам препарат, однако, не приводит к увеличению коронарного кровотока и не способствует уменьшению кислородного запаса миокарда (хотя и может давать небольшой брадикардический эффект). Вследствие этого антиангинальный эффект препарата проявляется через некоторое время (до 3 мес). Препарат малоэффективен у больных с резким снижением толерантности к физической нагрузке, а также при наличии высокой степени стенозирования коронарных артерий.

При ХСН использование убихинона в комбинированной терапии позволяет увеличить сократимость ЛЖ и улучшить эндотелиальную функцию. Достоверное положительное влияние препарат оказывает на ФК у больных с ХСН и число госпитализаций. Эти положительные эффекты препарата проявляются преимущественно при использовании высоких (300 мг/сут), но не низких (до 100 мг/сут) доз препарата.

Согласно результатам небольшого РКИ, у пациентов, получающих статины, убихинон в отличие от токоферола редуцирует миопатические симптомы, уменьшает мышечную боль (на 40%).

В качестве производного убихинона может рассматриваться *идебенон*, который по сравнению с коэнзимом Q₁₀ обладает меньшим размером молекулы, меньшей гидрофобностью и большей антиоксидантной активностью. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Наряду с антигипоксическим и антиоксидантным эффектами он оказывает мнемотропное и ноотропное действие, развивающееся после 20—25 дней лечения. Основные показания к применению идебенона — цереброваскулярная недостаточность различного генеза, органические поражения ЦНС.

Искусственные редокс-системы

Создание антигипоксантов с электроноакцепторными свойствами, образующими искусственные редокс-системы, преследует цель в какой-то мере компенсировать развивающийся при гипоксии дефицит естественного акцептора электронов — кислорода. Такие препараты шунтируют звенья дыхательной цепи, перегруженные электронами в условиях гипоксии, «снимают» электроны с этих звеньев и тем самым в определенной степени восстанавливают функцию дыхательной цепи и сопряженного с ней фосфорилирования. Кроме того, они могут обеспечивать окисление пиридиннуклеотидов (NADH) в цитозоле клетки, предупреждая ингибирование гликолиза и избыточное накопление лактата.

Из препаратов этой группы в медицинскую практику внедрен *олифен* (гипоксен), представляющий собой синтетический полихинон. Применение препарата разрешено при тяжелых травматических поражениях, шоке, кровопотере, обширных оперативных вмешательствах, деструктивном панкреатите. Включение олифена в комплекс терапевтических мероприятий снижает летальность у больных с травматическим шоком, способствует более быстрой стабилизации гемодинамики в послеоперационном периоде.

У больных с ИБС он уменьшает ишемические проявления, снижает свертываемость крови и общее потребление кислорода. При ИМ, однако, препарат не продемонстрировал непосредственного антиангинального и антиаритмического эффекта, а также положительного влияния на показатели нарушенной центральной и внутрисердечной гемодинамики.

У больных с ХСН на фоне олифена уменьшаются про-

явления тканевой гипоксии, но особого улучшения насосной функции сердца не происходит.

Остается открытым вопрос об эффективности олифена в остром периоде цереброваскулярных заболеваний (при декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии, ишемическом инсульте). Показано отсутствие влияния препарата на состояние магистрального мозгового и динамику системного кровотока.

Макроэргические соединения

Антигипоксантом, созданным на основе естественного для организма макроэргического соединения *креатинфосфата*, является препарат неотон. В миокарде и в скелетной мышце креатинфосфат выполняет роль резерва химической энергии и используется для ресинтеза АТФ, гидролиз которой обеспечивает образование энергии, необходимой в процессе сокращения актомиозина. Действие креатинфосфата состоит

в непосредственном фосфорилировании АДФ и увеличении тем самым количества АТФ в клетке.

Основными показаниями к применению креатинфосфата являются ИМ (острый период), интраоперационная ишемия миокарда или конечностей. При этом следует отметить, что однократная инфузия препарата не влияет на клинический статус и состояние сократительной функции ЛЖ.

Завершая характеристику антигипоксантов, необходимо еще раз подчеркнуть, что применение указанных препаратов имеет широкие перспективы, поскольку они нормализуют саму основу жизнедеятельности клетки – ее энергетику, определяющую все остальные функции.

Практическое использование препаратов этого класса должно основываться на раскрытии механизмов их антигипоксического действия, учете фармакокинетических особенностей, результатах крупных рандомизированных клинических исследований и экономической целесообразности.

Сведения об авторах:

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Оковитый Сергей Владимирович — зав. каф. фармакологии; e-mail: okovityu@mail.ru

Заплуганов Василий Андреевич — асс. кафедры фармакологии.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова

Суханов Дмитрий Сергеевич — доц кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Смагина Анна Николаевна — к.м.н., асс. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Афанасьев В.В.** Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей. СПб., 2006.
2. Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике. М.; 2009.
3. Гипоксен. Применение в клинической практике (основные эффекты, механизм действия, применение). М.; 2009.
4. **Гуревич К.Г.** Применение триметазидина в современной клинической практике. Фарматека 2006; 5: 62—65.
5. **Калвиныш И.Я.** Милдронат. Механизм действия и перспективы его применения. Рига; 2002.
6. **Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю.** Современные реальности клинического применения антигипоксантов. ФАРМиндекс: ПРАКТИК. 2002; 3: 102—122.
7. **Кондрашова М.Н.** Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вopr. биол. мед. и фармац. химии 2002; 1: 7—12.
8. **Лукьянова Л.Д.** Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. В кн.: Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях: Материалы Всероссийской науч. конф. СПб.; 2004.
9. **Одинак М.М., Сковцова В.И., Вознюк И.А.** и др. Оценка эффективности цитофлавина при остром ишемическом инсульте (результаты многоцентрового открытого рандомизированного контрольно-сравнительного исследования). Журнал неврол. и психиатр. 2010; 12: 29—37.
10. **Оковитый С.В., Смирнов А.В., Шуленин С.Н.** Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. СПб.; 2005.
11. **Перепеч Н.Б.** Неотон (механизмы действия и клиническое применение). 2-е изд. СПб.; 2001.
12. **Лукьянова Л.Д., Ушаков И.Б.** (ред.). Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.; Воронеж; 2004.
13. Реамберин: реальность и перспективы: Сборник науч. статей. СПб.; 2002.
14. **Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г.** и др. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Журн. неврол. и психиатр. 2011; 1: 37—33.
15. **Смирнов А.В., Аксенов И.В., Зайцева К.К.** Коррекция гипоксических и ишемических состояний с помощью антигипоксантов. Воен. мед. журн. 1992; 10: 36—40.
16. **Смирнов А.В., Криворучко Б.И.** Антигипоксанты в неотложной медицине. Анестезиол. и реаниматол. 1998; 2: 50—55.
17. **Суслина З.А., Романцов М.Г., Коваленко А.Л.** и др. Терапевтическая эффективность инфузионного раствора цитофлавина в клинической практике. Клин. мед. 2010; 4: 61—68.
18. **Тихомирова О.В., Романцов М.Г., Михайлова Е.В., Говорова Л.В.** Патогенетически обоснованная направленность коррекции нарушений антиоксидантной системы у детей с острыми кишечными инфекциями. Эксперим. и клин. фармакол. 2010; 9: 28—34.
19. **Chaitman B.R.** Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: review of evidence from clinical trials. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2004; 9: S47—S64.
20. **Colonna P., Illiceto S.** Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Am. Heart J. 2000; 139: S124—S130.
21. **He W., Miao F. J.-P., Lin D. C.-H.** et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. Nature 2004; 429: 188—193.
22. **Hermann H.P.** Energetic stimulation of the heart. Cardiovasc. Drugs Ther. 2001; 15: 405—411.
23. **Lopaschuk G.D.** Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? Coron. Artery Dis. 2001; 12: S8—S11.
24. **Marzilli M.** Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. Curr. Med. Res. Opin. 2003; 19: 661—672.
25. **Minko T., Wang Y., Pozharov V.** Remediation of cellular hypoxic damage by pharmacological agents. Curr. Pharm. Des. 2005; 11: 3185—3199.
26. **Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E.** et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non—ST-elevation acute coronary syndromes. The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. J.A.M.A. 2007; 297: 1775—1783.
27. **Myrmet T., Korvald C.** New aspects of myocardial oxygen consumption. Invited review. Scand. Cardiovasc. J. 2000; 34: 233—241.
28. **Sabbah H.H., Stanley W.C.** Partial fatty acid oxidation inhibitors: a potentially new class of drugs for heart failure. Eur. J. Heart. Fail. 2002; 4: 3-6.
29. **Schofield R.S., Hill J.A.** Role of metabolically active drugs in the management of ischemic heart disease. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2001; 1: 23—35.
30. **Stanley W.C.** Partial fatty acid oxidation inhibitors for stable angina. Expert Opin. Invest. Drugs 2002; 11: 615—629.
31. **Stanley W.C., Chandler M.P.** Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions? Cardiovasc. Res. 2002; 7: 115—130.
32. **Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A.** et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 566—575.
33. **Wolff A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferrari R.** Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. Heart Fail. Rev. 2002; 7: 187—203.

Поступила 03.02.12

Е. Е. Лесиовская

ДОКТ. МЕД. НАУК

Институт токсикологии ФМБА, Санкт-Петербург

Антигипоксанта́ны прямо́го дейст́вия — перспективны́е нейропротекторы

Центральное место в нейропротективной терапии занимает применение антигипоксанта́нов — препаратов, предупреждающих или устраняющих нарушения, вызванные в организме кислородной недостаточностью. В статье представлены достоинства и лечебные эффекты основных антигипоксанта́нов прямо́го дейст́вия, дана классификация применяемых в неврологии препаратов.

Ключевые слова: гипоксия, нейропротективная терапия, антигипоксанта́ны прямо́го дейст́вия

В основе различных неврологических нарушений лежит один этиопатогенетический механизм — гипоксия. Связано это с тем, что потребность нейронов в энергетическом обеспечении выше, чем всех других клеток организма. Нейроны коры головного мозга потребляют 353–450 мкл кислорода в минуту. Для сравнения: глиоцит и гепатоцит утилизируют до 60 мкл кислорода в минуту каждый. При массе мозга около 2,5 % общей массы тела, головной мозг утилизирует 20–25 % всего потребляемого организмом кислорода, а в самом мозге нейроны, занимающие 5 % его объема, — 25 % всего поглощаемого им кислорода [1].

Факторы, провоцирующие гипоксию мозга, многообразны:

- нерегулярное и неполноценное питание;
- невротизирующие воздействия, нарушения сна;
- гиподинамия, длительное пребывание в душных и производственных помещениях;
- курение и употребление алкоголя, других наркотиков;
- носительство вирусов (особенно группы герпеса) и других патогенов (особенно хламидий, токсоплазмы, уреаплазмы);
- производственные вредности (работа с токсическими веществами, в условиях перегревания, переохлаждения, за компьютером, с мобильным телефоном и др.);

- травмы, оперативные вмешательства, особенно с применением общего наркоза;
- судорожные состояния;
- заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ИБС, гипертоническая болезнь и аритмии), варикозная болезнь;
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксикоз и др.);
- анемия, нарушения свертывания крови и др.

Кроме того, у детей провоцируют гипоксию токсикозы, гестозы, угроза невынашивания, любые нарушения плацентарного кровотока у матери; инфекции (герпес, протозойные и др.), применение в период беременности и в первые годы жизни нейротоксичных препаратов (антибиотики аминогликозидного и тетрациклинового ряда, фуросемид и др.), вакцинация.

Дефицит кислорода приводит к нарушению продукции энергии (АТФ, креатинфосфата) в митохондриях, которое осуществляется в ходе окисления в цикле трикарбоновых кислот дыхательной цепи. В норме аэробный гликолиз служит источником 80 % потребляемой энергии. Остальные 20 % приходятся на долю анаэробного гликолиза. При нарушении процессов окислительного фосфорилирования источником энергии становится анаэробный гликолиз, который не в состоянии обеспечить количество энергии на прежнем уровне. Кроме того, анаэробный гликолиз способствует развитию лактат-ацидоза, что усиливает отек и набухание нейронов. В результате, нарушается энергетическое обеспечение нейронов.

Елена Евгеньевна Лесиовская
e-mail: helenles@mail.ru

В тканях мозга возникает дисбаланс процессов возбуждения и торможения (табл. 1). Разрушаются или искажаются нейродинамические программы. Дефицит энергообеспечения нервных процессов вызывает нарушение образования и выделения нейромедиаторов, снижение порога судорожной готовности, провоцирует развитие пароксизмальной, эктопической и эпи-активности.

Таблица 1

Дисбаланс нейромедиаторов (НМ), развивающийся при гипоксии в тканях мозга

Дефицит тормозных НМ	Избыток возбуждающих НМ
<ul style="list-style-type: none"> • Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) • Таурин • Аденозин • Пептид дельта-сна 	<ul style="list-style-type: none"> • Глутамат • Субстанция Р • Холецистокинин • Гомоцистеин • Ацетилхолин

При гипоксии истощаются адаптационные резервы нейроиммуноэндокринных механизмов регуляции функций и создаются условия для легализации наследуемых исходно хронических заболеваний. У детей дефицит энергообеспечения вызывает задержку процессов созревания и дифференциации нейронов, речевого и психомоторного развития. Снижение потребления кислорода мозгом лишь на 20 % может вызвать потерю сознания. В тяжелых случаях развивается атрофия нейронов.

Условно выделяют два основных направления нейропротективной терапии — первичную и вторичную. Первичная нейропротекция предусматривает прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток (реакций глутамат-кальциевого каскада), применяется с первых минут ишемии/гипоксии и продолжается на протяжении первых трех дней острого неврологического расстройства. Вторичная нейропротекция — прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (оксидантного стресса, дисбаланса цитокинов, локального воспаления, апоптоза, иммунотрофической дисфункции и т. д.) и уменьшение выраженности «отдаленных последствий ишемии» [2].

Основные направления нейропротекции:

- гармонизация процессов возбуждения и торможения, баланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов;
- восстановление и поддержание энергетического обмена;
- активизация и поддержание анаболических процессов в нейронах и глии.

Центральное место в нейропротективной терапии занимает применение антигипоксантов.

Антигипоксанты — препараты, предупреждающие или устраняющие нарушения, вызванные в организме кислородной недостаточностью.

Эмпирически довольно давно применяли антигипоксанты непрямого действия, снижающие потребность мозга в кислороде, для спасения жизни при острых гипоксических состояниях. Защитные свойства в условиях гипоксии были выявлены у большого числа препаратов разных групп: снотворных и средств для наркоза, нейролептиков и транквилизаторов, агонистов альфа-адренорецепторов, блокаторов кальциевых каналов и многих других. Они повышают устойчивость к гипоксии мозга, органов и тканей организма, позволяют пережить неблагоприятный период, но не обеспечивают повышения работоспособности и развития долговременной адаптации к стрессогенным факторам и поэтому не показаны при хронических неврологических нарушениях.

Первые исследователи антигипоксантов прямого действия Анри Лабори и Леонид Васильевич Пастушенков в 60-е гг. XX в. доказали перспективность применения гамма-оксибутирата (ГОМК) [3] и гуанилтиомочевины (гутимина) в качестве нейропротекторов [4]. Их исследования дали толчок к поиску антигипоксантов. За прошедшие десятилетия для коррекции разных форм гипоксии предложены соединения из разных групп: производные тиомочевины, имидазола, барбитуровой и тиобарбитуровой кислот, гамма-аминомасляной кислоты, индолов, бензатинов и индолинонов, тиадиазола, антифеина, дикарбоновых кислот, метокси- и нитропроизводные акридинил-9-тиоуксусной кислоты, гидразиды фосфорилированных карбоновых кислот и многие другие [5].

В середине 80-х гг. XX в. сформировалось новое направление — поиск антигипоксантов среди биологически активных веществ лекарственных растений. Антигипоксическая активность выявлена у производных антрацена, компонентов эфирных масел, сапонинов, кумаринов, аминокислот, флавоноидов, спиртов фенолового ряда и их гликозидов. Способствует повышению устойчивости к гипоксии антиоксидантная активность, которую выявили у ряда алкалоидов, гинкголидов, флавоноидов, кофеиновой, фумаровой, хлорогеновой кислот, дубильных веществ. Природные антиоксиданты α -токоферол, β -каротины, производные пирокатехина, витамин К, убихинон, цистеин, глутатион широко представлены в лекарственном растительном сырье. Антигипоксический эффект

доказан у некоторых микроэлементов: кремния, меди, селена, хрома, цинка [6–8].

Пути восстановления и поддержания процессов энергетического обмена:

1) восстановление и поддержание активности энергосинтезирующих процессов; 2) нормализация функционирования электрон-транспортной дыхательной системы митохондрий; 3) обеспе-

чение субстратами компенсаторных метаболических путей; 4) оптимизация процессов перекисного окисления и защита клеточных мембран от повреждения активными радикалами и метаболитами.

В табл. 2 представлены основные антигипоксантами, которые применяют как нейропротекторы.

Таблица 2

Основные достоинства и лечебные эффекты антигипоксантами прямого действия [5]

Препарат	Основные достоинства	Лечебные эффекты
Актовегин	<ul style="list-style-type: none"> • Физиологичность действия; • хорошая переносимость; • разнообразие лекарственных форм, обеспечивающее возможность общей и местной терапии 	Стимулирующий регенерацию, кардиопротекторный, нейропротекторный, иммунопротекторный, нефропротекторный
Аденозина фосфат	<ul style="list-style-type: none"> • Входит в состав важнейших коэнзимов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы в клетках и тканях организма; • является фрагментом АТФ; • опосредованно регулирует образование аминокислот и ее превращение в протопорфирин; • участвует в нормализации синтеза порфиринов; • улучшает макро- и микроциркуляцию 	Вазодилатирующий, дезагрегационный, ретинопротекторный, стимулирует регенерацию
Аргинина аспартат	<ul style="list-style-type: none"> • Субстратно активирует клеточный метаболизм; • регулирует содержание глюкозы крови во время мышечной нагрузки и уменьшает молочнокислый ацидоз (переводит метаболизм на аэробный путь); • улучшает работу мышц (в том числе сердечной); • препятствует изменениям обмена медиаторных аминокислот под воздействием стресса; • повышает фосфорилирование ряда белков в ЦНС 	Нейропротекторный, кардиопротекторный, ноотропный
АТФ	<ul style="list-style-type: none"> • Дефосфорилирование АТФ приводит к накоплению аденозина, который влияет на адрено-, холино- и пуриновые рецепторы; • продукты деградации АМФ, цАМФ, аденозин и инозин включаются в энергетический обмен; • физиологичность действия; • хорошая переносимость 	Антиагрегантный, антиаритмический, антиангинальный, нейропротекторный
Глицин	<ul style="list-style-type: none"> • Тормозный нейромедиатор; • физиологичность действия; • уменьшает психоэмоциональное напряжение 	Антидепрессивный, седативный, глицин- и ГАМК-ергический, α_1 -адреноблолирующий, антиоксидантный, антитоксический
Гипоксен (Олифен)	<ul style="list-style-type: none"> • Формирует за счет полихинона собственную редокс-систему и компенсирует дефицит естественного акцептора электронов – кислорода; • шунтирует транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий (с 1-го комплекса на 3-й); • способствует быстрому накоплению НАДФН и ФАДН; • восстанавливает работу дыхательной цепи и сопряженного фосфорилирования; • широкий спектр лечебных эффектов; • подавляет очаги повышенной судорожной готовности; • повышает активность тканевого дыхания в мозге, сердце, мышцах 	Аналептический, антиоксидантный, ангиопротекторный, «+»-инотропный, вазодилатирующий, кардиопротекторный, иммуномодулирующий
Диоксобенз-деизохинолин масляная кислота (Изодибут)	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибитор альдозоредуктазы — фермента, ответственного за превращение внутриклеточной глюкозы в сорбитол; • стимулирует энергетические процессы в головном мозге; • предупреждает вхождение жидкости в леммоциты периферических нервов, дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию; • предотвращает накопление сорбитола в хрусталике, нервной ткани, аорте; • предупреждает развитие катаракты, нейро- и ангиопатий; • повышает активность NO-синтазы в эндотелиальных клетках и стимулирует синтез оксида азота (NO) 	Нейропротекторный, ретинопротекторный, ангиопротекторный

Продолжение табл. 2

Препарат	Основные достоинства	Лечебные эффекты
Идебенон	<ul style="list-style-type: none"> • Проникает через ГЭБ; • механизм действия сходен с коэнзимом Q10 (см. ниже); • восстанавливает синтез глюкозы и АТФ 	Нейропротекторный, антиоксидантный, ноотропный, антиангинальный
Инозин (Рибоксин)	<ul style="list-style-type: none"> • Физиологичность действия; • хорошая переносимость; • повышает эффективность и безопасность базисных кардиотропных препаратов 	Кардиопротекторный, антиаритмический, гепатопротекторный, окулопротекторный (при глаукоме), радиопротекторный
Инстенон	<ul style="list-style-type: none"> • Действует на разные звенья патогенеза гипоксии; • активирующее влияние на ретикулярную формацию, дыхательный и сосудодвигательный центры; • обеспечивает быструю регрессию неврологических нарушений 	Нейропротекторный, ангиопротекторный, протившоковый, кардиопротекторный
Ипидакрин (Нейромидин)	<ul style="list-style-type: none"> • Обратимый ингибитор холинэстеразы, препятствует ферментному гидролизу ацетилхолина и удлиняет его действие; • блокирует калиевые каналы мембран и способствует их деполяризации; • стимулирует синаптическую передачу в нервно-мышечных окончаниях, проведение возбуждения в нервных волокнах, усиливает действие на гладкие мышцы ацетилхолина и др. медиаторов (эпинефрина, серотонина, гистамина, окситоцина); • восстанавливает нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения в периферической нервной системе 	Нейропротекторный, ноотропный, тонизирующий, мистимулирующий, утеротонический
L-карнитин (Милдронат, Элькар)	<ul style="list-style-type: none"> • Обратимо ингибирует синтез карнитина; • повышает содержание гамма-бутиробетаина, который усиливает образование NO; • блокирует транспорт жирных кислот в митохондриях; • широкий спектр лечебных эффектов; • низкая токсичность; • отсутствие эмбриотоксичности, мутагенности, канцерогенности; • потенцирует действие кардиотропных препаратов; • эффективен при легочных заболеваниях; • отсутствует «синдром обкрадывания» 	Кардиопротекторный, нейропротекторный, «+»-инотропный, иммуномодулирующий, антиоксидантный, нефропротекторный, антиаритмический, антиагрегантный
Коэнзим Q10 (Кудесан, Ай-кью, Убинон, Убихинон)	<ul style="list-style-type: none"> • Переносчик ионов водорода; • компонент дыхательной цепи; • увеличивает толерантность к физическим нагрузкам; • повышает содержание в крови простаглицлина; • снижает содержание тромбксана; • усиливает эффект бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ 	Нейропротекторный, антиангинальный, антиагрегантный, актопротекторный
Когитум (ацетиламиноянтарная кислота)	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивает субстратами цикл Кребса; • хорошо переносится; • способствует быстрому восстановлению после ИФН 	Нейропротекторный, ноотропный, психостимулирующий
Лития (натрия) оксибутират	<ul style="list-style-type: none"> • Активизирует энергетически выгодный пентозный путь обмена глюкозы; • превращается в сукцинат в цикле Робертса (гамма-аминобутиратном шунте); • создает повышенный уровень НАДФН, что улучшает функции надпочечников; • стабилизирует работу ЦНС в условиях гипоксии; • предотвращает активацию ПОЛ в нервной системе и миокарде; • предупреждает повреждение мозга и сердца при эмоционально-болевым стрессе; • потенцирует эффекты анальгетиков и ноотропных препаратов; • ускоряет нормализацию сократительной способности миокарда при ишемии; • способен дополнительно подавлять тиреоидную активность 	Нейропротекторный, кардиопротекторный, анальгезирующий, иммунопротекторный, ангиопротекторный
Мафусол	<ul style="list-style-type: none"> • Фумарат активирует адаптацию клетки к недостатку кислорода; • субстрат цикла Кребса; • восполняет объем циркулирующей крови 	Ощелачивающий, антиоксидантный, дезинтоксикационный, антиагрегантный, мочегонный
Мексидол	<ul style="list-style-type: none"> • Комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином; • оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий при гипоксии; • улучшает синаптическую передачу; • модулирует активность фосфолиэстеразы, аденилатциклазы, ионные каналы; • уменьшает вязкость липидного слоя мембран; • широкий спектр действия; • купирует абстинентный синдром; • устраняет побочные эффекты психотропных препаратов; • эффективен при атеросклеротическом слабоумии у пожилых больных 	Антиоксидантный, нейропротекторный, ноотропный, протившоковый, антиагрегантный, гепатопротекторный

Окончание табл. 2

Препарат	Основные достоинства	Лечебные эффекты
Мелатонин	<ul style="list-style-type: none"> • Аналог гормона эпифиза мелатонина; • нормализует циркадные ритмы; • увеличивает концентрацию ГАМК и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе; • изменяет активность пиридоксаль-киназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина; • физиологично регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела; • положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга, на эмоционально-личностную сферу; • снижает частоту приступов головных болей, головокружений, повышает настроение; • делает сновидения более яркими и эмоционально насыщенными; • адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов; • регулирует нейроэндокринные функции 	Адаптогенный, антиоксидантный, седативный, снотворный, иммуномодулирующий
Метапрот	<ul style="list-style-type: none"> • Хорошая переносимость; • повышает умственную и физическую работоспособность; • потенцирование эффекта других антигипоксантов и ноотропных препаратов; • способствует восстановлению репродуктивной функции у женщин с нарушениями гипоталамо-гипофизарного генеза; • эффективен при энурезе 	Нейропротекторный, кардиопротекторный, актопротекторный, потенцирует эффект базисных антиангинальных препаратов, иммуномодулирующий
Пирацетам	<ul style="list-style-type: none"> • Широкий спектр лечебных эффектов; • хорошая переносимость; • наличие большого числа препаратов и лекарственных форм; • эффективен при абстинентном синдроме 	Актопротекторный, иммуномодулирующий, нейропротекторный, ноотропный
Ранолазин	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибитор окисления жирных кислот; • повышает утилизацию глюкозы; • обратимо угнетает дегидрогеназы НАДН 	Антиангинальный
Таурин (Дибикор, Тауфон)	<ul style="list-style-type: none"> • Тормозный медиатор; • физиологичность действия; • положительно влияет на фосфолипидный состав мембран; • нормализует обмен Ca^{2+} и K^{+}; • модулирует высвобождение ГАМК, эpineфрина, пролактина и некоторых других гормонов, регулирует ответы на них; • повышает работоспособность при тяжелых физических нагрузках; • уменьшает побочные эффекты сердечных гликозидов 	Антидиабетический, кардиотонический, кардиопротекторный, гепатопротекторный, гипотензивный, осморегуляторный, мембранопротекторный
Триметазидин (Предуктал)	<ul style="list-style-type: none"> • Блокирует 3-кетоацилтиолазу и тормозит окисление в митохондриях жирных кислот; • увеличивает окисление пирувата и гликолитическую продукцию АТФ; • тормозит накопление лактата; • подавляет перекисное окисление липидов; • уменьшает скорость проникновения гранулоцитов в миокард; • эффективен при разных формах гипоксии; • хорошая переносимость 	Антиоксидантный, антисурдитантный, кардиопротекторный, нейропротекторный, нефропротекторный, окулопротекторный, «+»-инотропный, антиагрегантный
Фосфокреатин (Неотон)	<ul style="list-style-type: none"> • Фосфорилирует АДФ, увеличивает синтез АТФ; • улучшает микроциркуляцию за счет повышения пластичности мембран эритроцитов; • способствует быстрому восстановлению после ИФН 	Кардиопротекторный, антиаритмический, ангиопротекторный, нейропротекторный
Цитохром С (Цито мак)	<ul style="list-style-type: none"> • Проникает в клетки и митохондрии и встраивается в дыхательную цепь; • широкий спектр лечебных эффектов; • «универсальность» — эффективность при разных формах гипоксии; • физиологичность механизма действия; • устраняет побочные эффекты средств для наркоза 	Кардиопротекторный, «+»-инотропный, нейропротекторный, гепатопротекторный
Энергостим (цитохром С+ НАД+инозин)	<ul style="list-style-type: none"> • См. цитохром С и инозин; • уменьшает дефицит НАД; • улучшает синтез АТФ; • способствует интенсификации работы дыхательной цепи 	Нейропротекторный, кардиопротекторный, «+»-инотропный, гепатопротекторный

В своей клинической практике применяем удобную классификацию антигипоксантов, которая представлена в *табл. 3*.

Показания для нейропротекторной терапии — нарушения памяти и других высших психических функций, «физиологическое» старение,

Таблица 3

Классификация антигипоксантов, применяемых в неврологии

Группа препаратов	Подгруппа	Название
Субстратного типа	Источники карбоновых кислот	Когитум, Конфумин, Мафусол, Оксибрал, Полиоксифумарин, Реамберин, Цитофлавин, янтарная кислота
	Источники аминокислот и холина	Глицин, Глиатилин, Таурин, Метионин
	Источники микроэлементов	Селен, цинка сульфат, Магне В ₆ , Звездный кальций, Кальция глицерофосфат, хрома пиколинат
Ферментного типа	Источники ферментов	Убихинон (Убинон, Коэнзим Q10, Кудесан, Ай-кью и др.), цитохром С (Цито мак), Энергостим (цитохром С+НАД+инозин)
	Восстановители функций дыхательной цепи митохондрий	Гипоксен (Олифен), идебенон (Нобен), Мексидол, Метапрот, Цитофлавин
Анаболического типа	—	Актовегин, аргинина аспартат, инозин (Рибоксин), Кортексин, Метапрот, мелатонин, Семакс, биотин, фолиевая кислота
Источники макроэргов	—	АТФ, Фосфаден, креатинфосфат (Неотон)
Антиоксиданты	—	Дибунол (ионол), диэтон, L-карнитин (Милдронат, Элькар), липоевая кислота, Мексидол, пробукол, рубоксил, синтетические аналоги α -токоферола ацетата, ретинола пальмитата, Сукцимер, Унитиол

При назначении антигипоксантов в неврологии нужна осторожность. Активация энергообеспечения в патологически измененных зонах мозга может усугубить преобладание процессов возбуждения и снижения порога судорожной готовности. Поэтому на первом этапе лечения необходимо назначать более безопасные препараты: Глицин, инозин, лития оксибутират, Мексидол, Метионин, мелатонин, Ноопепт, пептид дельта-сна (Биолан, Дальтаран), Таурин, сбалансированный комплекс кальция, магния, фосфора, марганца, цинка и серы (Звездный кальций), вазоактивные нейропротекторы. На втором этапе с осторожностью назначают Актовегин, Глиатилин, Кортексин, Метапрот, Семакс, Цитофлавин, ноотропы, субстраты и ферменты энергетического обмена. Усиливают эффект нейропротекторной фармакотерапии лекарственные растения: настои и настойки корневищ валерианы лекарственной, синюхи голубой, травы донника лекарственного, душицы обыкновенной, лабазников (виды), Melissa, цветков и листьев липы (виды) и боярышника (виды).

речевые нарушения, афазия, энцефалопатии (при сахарном диабете и других эндокринных заболеваниях), алкоголизм, лекарственная интоксикация, последствия нейроинфекций, посттравматические состояния, астено-депрессивные состояния, апатические состояния при шизофрении, психозах, депрессивных состояниях, резистентных к антидепрессантам, коррекции побочных явлений и осложнений терапии психотропными средствами.

Нейропротекторная терапия препаратами субстратного, ферментного и анаболического типов и источниками макроэргов проводится непрерывно. При этом препараты разных групп постоянно чередуются. Это обеспечивает глубокое восстановление и поддержание оптимального уровня энергетического обеспечения деятельности мозга. Перерывы в лечении нарушают процессы репарации нейронов и не позволяют достигать клинически значимых результатов. Перспективен поиск оптимальных комбинаций антигипоксантов субстратного, ферментного и анаболического типов для достижения более полного воздействия на энергетическое обеспечение нейронов.

Литература

1. Морозова О. Г. Применение нейропротекторов при неврологических осложнениях сахарного диабета // Здоров'я України. 2003. № 4. С. 10–11.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
3. Лабори А. Регуляция обменных процессов (пер. с франц.). М.: Медицина, 1970.
4. Пастушенков Л. В. Противогипоксические свойства и фармакологическая характеристика гутимины: Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1966.
5. Лесиовская Е. Е. Метапрот при экстремальных воздействиях. СПб.: Полет, 2010. С. 10–11.
6. Лесиовская Е. Е., Саватеева Т. Н., Сивак К. В. Антигипоксантами растительного происхождения — перспективные универсальные стресс-протекторы // В сб.: Материалы III Съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению». Психофармакология и биол. наркология. СПб., 2007. Т. 7. (Спец. выпуск). Ч. 1.
7. Пастушенков Л. В., Лесиовская Е. Е. Растения-антигипоксантами. Фитотерапия. СПб., 1991.
8. Лесиовская Е. Е., Бахтина С. М., Болотова В. Ц., Дрожжина Е. В. Фитопрофилактика и терапия гипоксических состояний // Ремедиум Северо-Запад. 2001. № 7–8. С. 3–11.

Е. Е. Lesiovskaya

Institute of Toxicology FMBA of Russia, St. Petersburg

Antihypoxants of direct action — a promising neuroprotectors

Central place in the neuroprotective therapy is the use of antihypoxants — drugs that prevent or cure the violation caused by the body oxygen deficiency. The article presents the advantages and therapeutic effects of major antihypoxants of direct action, the classification of drugs used in neurology.

Key words: hypoxia, neuroprotective therapy, antihypoxants of direct action

ОБЗОРЫ

УДК 616-092.18:615.03

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н.

*Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Анализ эффективности лекарственных препаратов с преимущественно антигипоксическим действием в лечении митохондриальных дисфункций (МД).

Методика. Сбор, систематизация и анализ экспериментальных и клинических данных современных научных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. МД могут быть обусловлены генетическими нарушениями митохондриального или ядерного генома (первичные МД или митохондриальные болезни), а также структурными, функциональными и биохимическими дефектами митохондрий на фоне других заболеваний (вторичные МД). Характеризуются МД нарушением тканевого дыхания, недостаточностью синтеза АТФ, снижением энергетического обмена. Клинические проявления МД полисистемны и полиморфны. В лечении МД применяют энерготропную фармакотерапию, в том числе препараты с антигипоксическим действием. Представлены результаты использования различных по структуре и механизму действия антигипоксантов в лечении первичных и вторичных МД. Применение энерготропных средств для лечения МД не всегда является эффективным. Более рационально использовать комбинацию препаратов, которые будут воздействовать на разные этапы процесса образования энергии. Наиболее часто при МД в комбинации используют такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q10, цитохром С, сукцинатсодержащие препараты. Однако использование энерготропных препаратов и средств с антигипоксическим действием не способно полностью излечить больного и купировать все проявления его заболевания.

Заключение. Применение энерготропных средств в лечении МД требует дальнейшего изучения. Остаются открытыми многие вопросы (выбор суточных доз препаратов, продолжительность лечения, рациональные комбинации). При первичных МД вариабельность фенотипов, клинико-генетические различия групп пациентов не позволяют создать однородные выборки для анализа эффективности и безопасности терапии. Представленные в литературе данные являются результатами разной степени надежности. Они не позволяют в полной мере оценить перспективы применения антигипоксантов в лечении МД. Необходимы унифицированные требования к исследованиям, связанным с митохондриальными нарушениями, которые в сочетании с постоянным углублением знаний патогенеза МД позволят разработать более эффективные схемы их лечения.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальные дисфункции, митохондриальные болезни, энерготропные средства, антигипоксанты

POSSIBILITIES OF ANTIHYPOXANT USE FOR MITOCHONDRIAL DYSFUNCTIONS

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To analyze the effectiveness of drugs with antihypoxic effect in the treatment of mitochondrial dysfunctions.

Methods. Collection, systematization and analysis of experimental and clinical data of current scientific research about the problem.

Results. Mitochondrial dysfunctions (MD) can be caused by genetic disorders of the mitochondrial or nuclear genome (primary MD or the mitochondrial diseases), as well as structural, functional and biochemical defects of mitochondria caused by other diseases (secondary MD). MD are characterized by

impaired tissue respiration, ATP synthesis deficiency and decreased energy metabolism. The clinical implications of MD are polysystemic and polymorphic. The energotropic pharmacotherapy including drugs with an antihypoxic effect is used for MD treatment. The results of antihypoxant usage with different structure and mechanism of action for treatment of primary and secondary MD are presented in the paper. The use of energotropic agents for MD treatment is not always effective. It is more rational to use the drug combination that influences different stages of energy production. The combinations of L-carnitine, coenzyme Q10, cytochrome C and succinate-containing drugs are frequently used for MD. However, the usage of energotropic and antihypoxic drugs is not able to cure the patients and stop the progression of all disease displays.

Conclusion. The use of energotropic agents in the MD treatment requires further research. Numerous issues remain open (daily drug doses choice, treatment duration, rational combinations). The phenotype variability and the uniqueness of diagnosed cases, clinical and genetic differences between patient groups with mitochondrial diseases fail to create homogeneous samplings for therapy effectiveness and safety analysis. The literature data are the results of different degrees of reliability. They do not allow to evaluate completely the possibilities of antihypoxant use in the MD treatment. It is necessary to unify requirements for investigations related to mitochondrial disorders, which, in combination with a constant improvement of MD pathogenesis knowledge will contribute to the development of more effective treatment regimens.

Keywords: mitochondria, mitochondrial dysfunctions, mitochondrial diseases, energotropic drugs, antihypoxants

Введение

Митохондрии являются важнейшими органеллами любой клетки организма человека и выполняют большое количество функций. Наиболее важная из них – образование в биохимических циклах клеточного дыхания молекул АТФ. В митохондриях протекает огромное количество различных биохимических процессов, среди которых карнитиновый цикл, окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот (Кребса), перенос электронов по дыхательной цепи при помощи митохондриальных ферментных комплексов (МФК) и окислительное фосфорилирование. Поэтому нарушения функциональных возможностей митохондрий (митохондриальные дисфункции) являются наиболее значимыми, а зачастую самыми ранними этапами повреждения клеточных структур и развития различных заболеваний [53, 66, 72].

В последнее время в медицине активно развивается направление, связанное с определением значимости и роли митохондриальных дисфункций (МД) в патогенезе заболеваний [54, 58]. Представления о митохондриях постоянно расширяются и дополняются [17, 29, 30, 40, 42]. Расшифрован митохондриальный геном. Выявлены заболевания, в основе которых лежит наследственно детерминированная (первичная) или приобретенная (вторичная) дисфункция митохондрий, заключающаяся в нарушении выработки энергии в виде АТФ в процессе окислительного фосфорилирования [23, 36, 67, 74].

Вместе с развитием учения о митохондриях и МД происходит разработка и изучение лекарственных средств, способных восстанавливать нарушенный энергетический обмен клетки и увеличивать резистентность органов и всего организма к гипоксии [16, 28, 35]. Именно в митохондриях развивается гипоксический каскад биохимических процессов, что может приводить к гибели клетки. При МД происходит не только замедление митохондриального синтеза АТФ, но и нарушение обмена веществ в органелле в целом. Отсюда очевидным является факт целесообразности использования при МД антигипоксантов, так как механизм действия данного класса лекарственных средств напрямую (для препаратов прямого энергизирующего действия) или опосредованно (для препаратов непрямого энергизирующего действия) связан с коррекцией нарушений в работе митохондрий [13, 50]. Поэтому их назначение патогенетически оправдано при МД. Энерготропные препараты, активирующие транспорт митохондриальных субстратов, повышающие продукцию АТФ и снижающие уровень лактат-ацидоза, включены в протоколы лечения как первичных, так и вторичных МД. Оценке эффективности таких препаратов, привычно именуемых в России антигипоксантами, и посвящен данный обзор.

Цель работы – оценка эффективности применения лекарственных препаратов с преимущественно антигипоксическим действием в лечении первичных и вторичных митохондриальных дисфункций на основе анализа результатов экспериментальных и клинических исследований по соответствующей проблеме.

Митохондриальные дисфункции и их фармакотерапия

В конце XX в. были описаны болезни, связанные с мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК расшифрована в 1981 г). Это так называемые первичные митохондриальные дисфункции или митохондриальные болезни. По данным конца 2017 года частота наследственных заболеваний, основным патогенетическим и этиологическим фактором которых являются митохондриальные мутации, составляет 1:5000 человек от общей численности населения нашей планеты. Мутации в мтДНК встречаются в общечеловеческой популяции чаще – 1:3500. Но не всегда мутации в мтДНК приводят к развитию заболевания. Это связано с феноменом гетероплазмии – одновременным присутствием в клетке мутантных и немутантных молекул ДНК [55, 65].

Мутации в любом из митохондриальных генов, кодирующих 13 основных субъединиц МФК и 22 митохондриальные тРНК и две рРНК, а также в любом из ядерных генов, кодирующих остальную часть митохондриальных белков, могут привести к МД и болезни [68]. К самым частым митохондриальным болезням относятся: синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром Кернса-Сейра (птоз, офтальмоплегия, двусторонняя пигментная ретинопатия, блокада сердца), синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами), наследственная атрофия зрительных нервов Лебера (LHON), синдром NARP/MILS (невропатия, атаксия и пигментный ретинит) и др. [10, 73, 83, 85]. В основе митохондриальных дисфункций и связанных с ними заболеваний могут лежать повреждения генома ядра клетки [78, 84]. Они менее изучены по сравнению с МД, вызванными мутациями мтДНК. К ним можно отнести различные формы младенческих миопатий, болезни Лея (подострая некротизирующая энцефаломиопатия), Барта (кардиомиопатия, миопатия, задержка роста) [7, 47, 59]. При отсутствии у детей других причин отставания в нервно-психическом и физическом развитии, непереносимости физической нагрузки и мышечной слабости следует подумать о дифференциальной диагностике с митохондриальными болезнями.

Большинство митохондриальных болезней носят прогрессирующий характер и приводят к инвалидизации и смертности. Они могут развиваться в любом возрасте, около 30% случаев манифестируют в неонатальном периоде, наследуются по материнской линии. Первичные МД проявляются в основном в виде поражений центральной и периферической нервной, мышечной и сердечно-сосудистой систем, т.е. тех систем и тканей, в клетках которых представлено наибольшее количество митохондрий. Их клинические проявления: мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, отставание в нервно-психическом развитии, могут наблюдаться мышечные боли, приступы рвоты, судороги, инсультоподобные эпизоды, снижение слуха, птоз и офтальмоплегия [10, 21, 50]. Патогенез митохондриальных болезней можно представить поэтапно следующим образом: транспорт субстратов, их окисление, цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), функционирование дыхательной цепи, сопряжение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (рис. 1). С позиции патогенеза можно выделить 3 основные группы митохондриальных заболеваний: 1) болезни процессов окислительного фосфорилирования, 2) болезни β -окисления жирных кислот, 3) дефекты метаболизма пирувата и ЦТК [38, 50, 51, 86].

Кроме первичных принято выделять вторичные митохондриальные дисфункции, возникающие при различных приобретенных заболеваниях, например, при остром коронарном синдроме, кардиомиопатии, некоторых формах прогрессирующих мышечных дистрофий, заболеваниях соединительной ткани, а также при целом ряде патологических состояний, в патогенезе которых ключевую роль играет гипоксия [35, 56, 80]. При этих заболеваниях нарушения клеточного энергообмена выступают в качестве «вторичных» звеньев патогенеза. Вторичные МД возникают при отравлении угарным газом, цианидами, солями тяжелых металлов, длительном использовании высоких доз азидотимидина, вальпроатов, аминогликозидов, при дефиците витаминов группы В [50]. Клинические проявления вторичных МД в первую очередь затрагивают функцию тех же богатых митохондриями органов и тканей, что и при первичных МД.

При митохондриальных дисфункциях нарушается гомеостаз кальция. Наблюдаемый избыток кальция способствует перегрузке митохондрий и тем самым снижению образования молекул АТФ, увеличению продукции активных форм кислорода [31, 32, 39, 41], что в конечном итоге увеличивает риск развития апоптоза и некроза. Существует прямая взаимосвязь между возрастом человека и активностью его митохондриальных структур – чем взрослее человек, тем более выражено ослабление энергообмена за счет снижения функции АТФ-продуцирующих органелл, чем отчасти объясняют сегодня развитие болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и др. [4, 79, 83].

Диагностика МД, особенно первичных, довольно трудна и требует специальных генетических исследований. В качестве ориентировочных дифференциально-диагностических критериев МД может быть использовано определение повышенной концентрации лактата (более 2,2 ммоль/л) и

пирувата (более 0,12 ммоль/л) в крови и ликворе, а также их соотношения в периферической крови (более 20) [18].

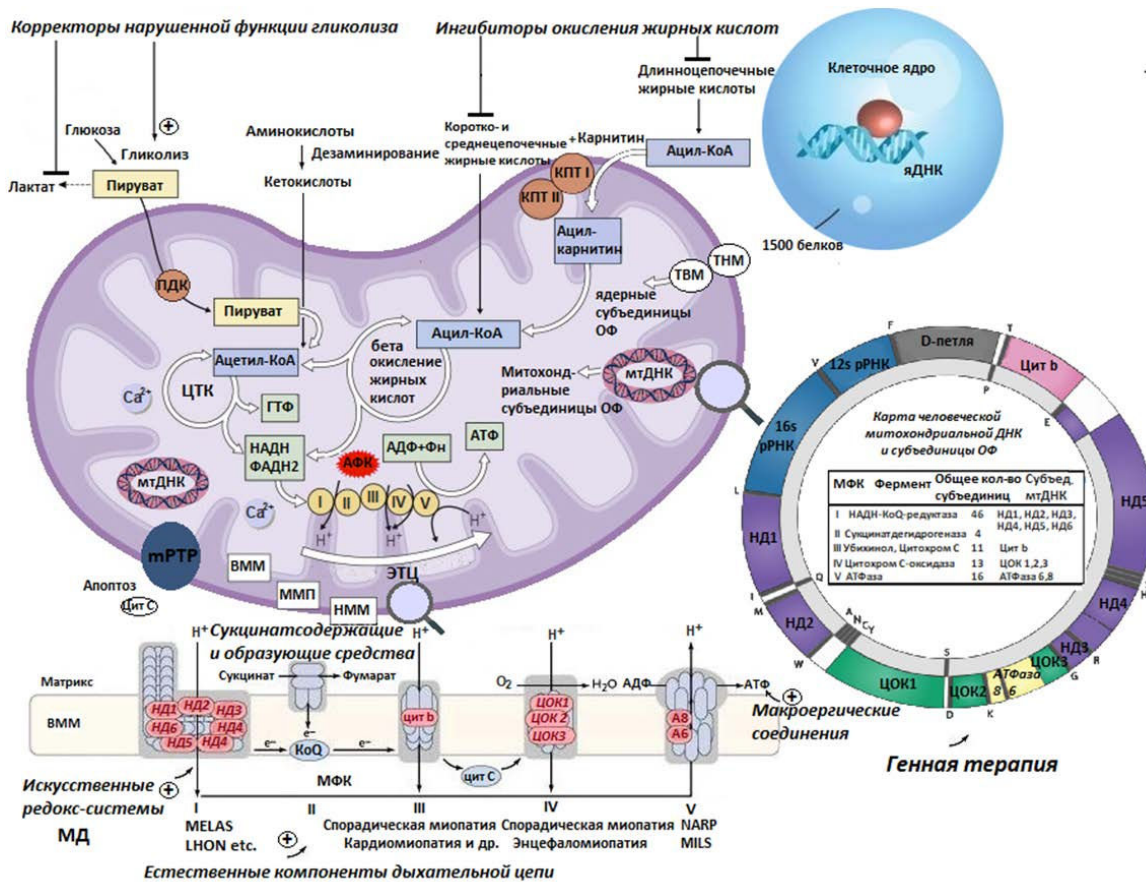


Рис. 1. Возможная локализация митохондриальных повреждений и точки приложения действия антигипоксантов. АФК – активные формы кислорода; ВММ – внутренняя мембрана митохондрий; ГТФ – гуанозинтрифосфат; КПП I – карнитин-пальмитилтрансфераза I; КПП II – карнитин-пальмитилтрансфераза II; МД – митохондриальные дисфункции; ММП – межмембранное пространство; мтДНК – митохондриальная ДНК; МФК – митохондриальные ферментные комплексы; НД – НАД-дегидрогеназа; НММ – наружная мембрана митохондрий; ОФ – окислительное фосфорилирование; ПДК – пируватдегидрогеназный комплекс; ТВМ – транслоказа внутренней мембраны; ТНМ – транслоказа наружной мембраны; ЦОК – цитохромоксидаза; ЭТЦ – электронтранспортная цепь; яДНК – ядерная ДНК; mPTP – митохондриальная пора

Наиболее показательно измерение уровня лактата в венозной крови после умеренной физической нагрузки или нагрузки легкоусвояемыми углеводами. Проводят тесты, определяющие спектр аминокислот и ацилкарнитин в крови. Исследуют мочевую экскрецию органических кислот (в моче может повышаться уровень лактата, пирувата, фумарата, сукцината и др.). Повышается содержание жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов в крови [50, 65]. Увеличение уровня миоглобина, β-гидроксиаслянной, ацетоуксусной кислот и аммиака в крови также может указывать на наличие МД. Показана информативность определения концентрации фактора роста фибробластов-21 (FGF-21) и особенно ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15) в плазме крови иммуноферментным анализом, их содержание повышается при МД [9]. Возможно проведение цитохимического анализа по определению митохондриальных ферментов (например, снижение уровня сукцинатдегидрогеназы, цитратсинтетазы и цитохром C-синтетазы) в лимфоцитах периферической крови и пунктатах некоторых органов, в седименте мочи, соскобе внутренней поверхности щеки [12].

Молекулярно-генетическое тестирование путем секвенирования митохондриального генома позволяет обнаружить вид митохондриальных мутаций с достаточно высоким соотношением

аномальной и нормальной мтДНК [65]. Отсутствие митохондриальной мутации позволяет предполагать у пациента наличие патологии, связанной с мутацией ядерной ДНК. Варианты нарушений ядерной ДНК у детей с МД встречаются чаще, чем мтДНК [75, 77]. Первичные МД (митохондриальные болезни) являются редкими орфанными заболеваниями, в настоящее время неизлечимы, но возможно затормозить их прогрессирование. Сегодня проводят комплексное лечение первичных МД, и оно включает следующие компоненты: медикаментозная терапия, диетотерапия (кетодиета), лечебная физкультура, психологическая помощь. Изучается возможность генной терапии с целью супрессии мутаций в митохондриальном геноме (находится на этапе экспериментальных исследований на культуре клеток человека).

Фармакотерапия первичных и вторичных МД включает в основном средства метаболического типа действия (энерготропные): антигипоксанты (убихинон – 2-20 мг/кг/сут, цитохром С – 30-60 мг/сут, препараты янтарной кислоты – 8-10 мг/кг/сут, L-карнитин – 20-100 мг/кг/сут, мексидол и др.) [33, 59]; ноотропы (идебенон, холина альфосцерат и др.) [9, 25, 26]; антиоксиданты (N-ацетилцистеин, митохондриально-адресованные антиоксиданты на основе пластохинола под шифром SkQ, элампипретид [22, 70, 81]; витаминные и витаминоподобные препараты (препараты витамина Е – 50-300 мг/сут, С – 500-1000 мг/сут, РР – 20-30 мг/сут, В1 – 20-100 мг/сут, В2 – 100-400 мг/сут, Н – 5-30 мг/сут, липоевую кислоту – 50-200 мг/сут); препараты, уменьшающие степень лактат-ацидоза (димефосфон, L-аргинин). Следует отметить, что эффективность используемой фармакотерапии может отличаться у пациентов даже с одним и тем же молекулярно-генетическим дефектом.

Перспективы применения антигипоксантов

При оценке эффективности антигипоксантов при митохондриальных дисфункциях мы придерживались классификации, согласно которой выделяют пять основных групп препаратов антигипоксантов [15, 38]: ингибиторы окисления жирных кислот и корректоры нарушенной эффективности гликолиза; сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства; естественные компоненты дыхательной цепи; искусственные редокс-системы; макроэргические соединения.

Ингибиторы окисления жирных кислот. В данной группе лекарственных препаратов выделяют 3 подгруппы: прямые ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (пергекселин, этомоксир), парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (ЖК) (триметазидин, ранолазин, мельдоний) и непрямые ингибиторы окисления ЖК (карнитин). Прямые ингибиторы активности карнитинпальмитоилтрансферазы-1 необратимого действия из-за нейро- и гепатотоксичности практически не используются при митохондриальных нарушениях [38].

Триметазидин (предуктал) блокирует 3-кетоацилтиолазу, что приводит к замедлению процессов внутримитохондриального окисления как длинноцепочечных, так и короткоцепочечных ЖК, количество внутримитохондриальных активных ЖК остается неизменным [4]. Под влиянием триметазида увеличивается окисление пирувата, уменьшается внутриклеточный лактатацидоз, устраняется перегрузка ионами кальция, повышается гликолитическая продукция АТФ [38]. Свободные ЖК, которые не утилизируются в процессе β -окисления, используются в синтезе фосфолипидов мембран. Кроме того, триметазидин опосредованно повышает активность антиоксидантных ферментов, препятствуя окислительному стрессу [15]. Эффективность использования данного препарата в условиях первичных МД не выявлена, при вторичных митохондриальных дисфункциях является дискутабельной [4, 46, 81]. С одной стороны, клиническая эффективность триметазида подтверждена рандомизированными исследованиями, в ходе которых продемонстрированы его кардиопротективные свойства при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [64, 81]. Однако, в работе Savag M. с соавт. о влиянии триметазида на окисление жирной кислоты (пальмитоилкарнитина) и углеводов (пирувата) непосредственно в миокарде левого желудочка (волокна получены от пациентов в ходе шунтирования коронарных артерий), известный механизм действия препарата подвергается сомнению. Так, не было выявлено различий между опытной группой (получавшей до операции триметазидин в течение 30 дней в суточной дозе 70 мг) и контрольной. Непосредственное добавление на ткани миокарда *in vitro* различных концентраций триметазида не влияло на окисление жирных кислот в миокарде [63]. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения триметазидин продемонстрировал равную способность к повышению (48%) и угнетению (52%) функциональной активности митохондрий лейкоцитов, что свидетельствует о необходимости персонализации назначения триметазида в комплексном лечении пациентов с МД. Следует учитывать индивидуальное состояние органов-мишеней (печени и почек), значений соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, исходной активности митохондрий и уровень энергообеспечения [46].

Антигипоксический эффект препарата ранолазин (ранекса) связан с уменьшением использования свободных ЖК в качестве источника/субстрата энергии и увеличением использования глюкозы в основных реакциях энергетического обмена [15, 38]. Ранолазин чаще всего применяется в составе комбинированной терапии при вторичных МД, развившихся на фоне ишемической болезни сердца, так как он не только увеличивает и ускоряет процессы образования АТФ, но и обладает антиангинальной активностью [38]. Однако для подтверждения протективной роли ранолазина в лечении МД при сердечной недостаточности требуются рандомизированные контролируемые исследования [811]. Сведений об использовании данного препарата при первичных МД в литературе не выявлено.

Мельдоний (милдронат) используется при первичных и вторичных МД. Основным механизмом действия препарата заключается в обратимом угнетении скорости синтеза карнитина из его предшественника – γ -бутиробетаина, что приводит к снижению карнитин-опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот без изменения течения обменных процессов короткоцепочечных ЖК через мембраны митохондрий, т.е. не происходит формирования полного блока в процессах окисления всех ЖК в целом [16, 38]. Именно благодаря этой особенности использование мельдония в лечении первичных МД, в частности синдрома MELAS, наиболее оправдано, особенно для купирования развившейся в условиях данного заболевания кардиомиопатии [76]. При вторичных МД продемонстрировано нейропротективное действие мельдония при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта [49]. Применение мельдония в составе комплексной терапии на фоне перенесенного цереброваскулярного заболевания (инсульт, транзиторная ишемическая атака) у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями, значительно улучшало их состояние (мельдоний вводили в дозе 1000 мг/сут в течение 10 дней инфузионно с последующим пероральным приемом в той же дозе в течение 3-х мес.) [8].

Карнитин (L-карнитин, элькар) – эндогенное соединение, образующееся в почках и печени из метионина и лизина, и выполняющее важную роль в регуляции уровня ацетил-КоА (регулирует процесс переноса длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий с последующим их бета-окислением и образованием молекул ацетил-КоА). В условиях гипоксии, развившейся при относительной недостаточности митохондрий, карнитин выполняет ряд важных функций. Во-первых, он стабилизирует активность ферментативных систем, участвующих в образовании АТФ. Во-вторых, переводит процесс образования АТФ с анаэробного окисления глюкозы на аэробное, тем самым снижая количество и скорость образования лактата. В-третьих, тормозит образование продуктов перекисного окисления в митохондриях [16, 38, 60]. Использование карнитина в физиологических концентрациях способствует насыщению пальмитоилтрансферазы I (обладает специфическим витаминным действием), а применение его в более высоких дозах ускоряет процессы ферментативного переноса ацильных групп ЖК через мембрану митохондрий. Такое ускорение приводит к активации карнитин-ацилкарнитинтранслоказы и снижению внутримитохондриального ацетил-КоА. Снижение в митохондриях ацетил-КоА запускает ряд каскадных реакций, направленных на повышение концентрации пируватдегидрогеназы, обеспечивающей окисление пирувата и ограничение образования лактата. Таким образом, для достижения антигипоксического действия следует принимать карнитин в дозах, превышающих его физиологическое значение [38].

В литературе существует достаточно много данных использования L-карнитина при различных митохондриальных заболеваниях. Однако результаты его эффективности противоречивы [21, 22]. Так, при использовании препарата в плацебоконтролируемых исследованиях у больных с синдромом MELAS в дозе 4-10 г/сут было выявлено заметное уменьшение мышечной слабости и уровня лактата после небольших физических нагрузок [18, 69]. Вместе с тем при назначении L-карнитина при синдроме Кернса-Сейра (150 мг/кг в течение 6 недель) изменения в состоянии больного не отмечены [18]. Показана эффективность применения карнитина в условиях вторичных МД, например, при пролапсе митрального клапана (без регургитации) у детей. Применение препарата в течение 12 мес. в возрастной дозировке (с 7 до 12 лет по 0,3 г, с 12 до 14 лет по 0,5 г) 2 раза в день в комбинации с препаратом убихинона способствовало значимому увеличению в крови уровня метионина, орнитина, глутаминовой и других аминокислот, а также свободного и связанного карнитина [2].

К корректорам нарушенной эффективности гликолиза можно отнести метапрот (бемитил) и тиотриазолин. В основе механизма действия метапрота лежит активация синтеза различных ферментативных комплексов глюконеогенеза, что способствует снижению уровня лактат-ацидоза и ресинтезу глюкозы. Антигипоксическая активность метапрота связана с усилением синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий, что обеспечивает высокий уровень синтеза АТФ даже при дефиците кислорода. Метапрот поддерживает работу НАД- и ФАД-зависимого участка дыхательной цепи, уменьшает разобщение окисления с

фосфорилированием. Показана эффективность препарата в условиях вторичных МД при черепно-мозговой травме, остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения [16, 56]. Продемонстрирована его эффективность в комбинации с цитохромом С и физиотерапией в лечении наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Тиотриазолин нормализует окислительные процессы в цикле ТКК, увеличивает внутриклеточный фонд АТФ. В условиях ишемического повреждения тканей он нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, повышает активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината, одновременно уменьшая образование лактата и устраняя лактат-ацидоз. Тиотриазолин влияет на открытие циклоспорин-А-зависимой поры, сохраняет заряд мембраны митохондрии, повышает уровень белка теплового шока HSP70 внутри митохондрий [3]. Применение тиотриазолина в клинике демонстрирует его эффективность при вторичных МД, улучшает качество и продолжительность жизни больных с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, после ремоделирования миокарда [3]. При первичных МД тиотриазолин показан в комплексной превентивной терапии MELAS-синдрома при кардиомиопатии, а также в терапии метаболического инсульта [10].

Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства. Препараты этой группы способствуют поддержанию сукцинатоксидазного (ФАД-зависимого) звена цикла трикарбоновых кислот. Сукцинатоксидазное звено в условиях гипоксии и при наличии в митохондриях сукцината (янтарной кислоты) способно компенсировать процессы энергообмена и сохранять уровень АТФ на необходимом уровне. Сукцинат реализует антигипоксическое действие двумя путями. Во-первых, он выступает в роли субстрата цикла трикарбоновых кислот и фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ, МФК II). Во-вторых, являясь сигнальной молекулой, он активизирует NIF-1α и орфанные рецепторы SUCNR1 и GPR91, взаимодействие с последними способствует увеличению уровня реабсорбированной глюкозы, стимуляции процессов глюконеогенеза [19, 38, 48]. Возможность применения препаратов янтарной кислоты в условиях митохондриальных дисфункций в последнее время обсуждается в научной литературе. Описан случай, когда применение сукцината у пациента с синдромом MELAS (6 г/сут курсом 3 месяца) привело к полному исчезновению всех неврологических симптомов [51]. Показана эффективность сукцинатсодержащего препарата в условиях вторичной МД (на вибрационной модели гипоксического типа клеточного метаболизма продемонстрированы кардиопротективные свойства) [5]. В клинической практике при МД нашли применение комбинированные сукцинатсодержащие препараты: реамберин, цитофлавин, ремаксол.

Реамберин – полиионный раствор (содержит NaCl, KCl, MgCl₂), основным компонентом которого является натрий N-метилглюкаминная соль янтарной кислоты [15]. Инфузии реамберина показаны при таких состояниях, характеризующихся вторичной МД, как острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, аорткоронарное шунтирование, операции прямой реваскуляризации миокарда [38]. В качестве метаболического модулятора микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции его рекомендуется использовать при различных критических состояниях с синдромом полиорганной недостаточности [53]. Оценить эффективность реамберина при первичных МД не представляется возможным из-за недостаточности клинических наблюдений. Описано его применение в комплексном лечении синдрома истощения мтДНК, обусловленного мутациями в гене FBXL4 [9].

Цитофлавин содержит, наряду с сукцинатом, никотинамид, рибофлавина мононуклеотид и инозин. Входящие в состав цитофлавина компоненты потенцируют антигипоксическое действие сукцината. Так, рибофлавин повышает активность сукцинатдегидрогеназы, инозин увеличивает общее количество пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза АТФ и ГТФ. В настоящее время продемонстрирована эффективность включения цитофлавина в терапию таких состояний, как острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, при которых характерна вторичная МД [38].

Ремаксол – сукцинатсодержащий препарат для внутривенных инфузий, сочетающий в себе компоненты реамберина и цитофлавина. Показано его антигипоксическое и антиоксидантное действие при вторичных МД, связанных с поражением печени различной этиологии [38].

В качестве сукцинатсодержащего препарата в России сегодня широко используется этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, мексикор). В условиях недостаточности митохондрий он активирует компенсаторные метаболические потоки за счет поступления сукцината в дыхательную цепь, энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшает энергетический обмен, способствует поддержанию уровня макроэргов. За счет 3-гидроксипиридина он тормозит перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Мексидол

модулирует функционирование мембраносвязанных ферментов (аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы и др.), транспортных систем нейромедиаторов, ионных каналов, рецепторов и рецепторных комплексов (ацетилхолиновый, ГАМК и др.), способен уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, снижать уровень NO [6, 43]. Мексидол применяется преимущественно в лечении вторичных МД при нейродегенеративных заболеваниях, острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме, сердечной недостаточности [1, 6, 34, 37]. Однако, несмотря на убедительные экспериментальные и клинические преимущества мексидола перед другими сукцинатсодержащими препаратами, этилметилгидроксипиридина сукцинат не входит в международные руководства по лечению нарушений мозгового кровообращения по методологическим причинам (малые выборки пациентов при клинических испытаниях, критерии включения и исключения и др.) [57]. Есть данные о эффективности мексидола при воспалительных процессах [52]. Сведения о применении мексидола в лечении первичных МД единичны. Так, его использовали в составе комплексной терапии MELAS-синдрома в период острых проявлений [10]. Положительная динамика отмечена при назначении мексидола в условиях митохондриальных миопатий [11].

Существуют препараты, которые способны превращаться в организме в сукцинат (сукцинатобразующие). К ним можно отнести натрия фумарат (конфумин) и комбинированные препараты мафусол и полиоксифумарин (коллоидно-кристаллоидные растворы для внутривенного введения, содержащие натрия фумарат). При МД течение многих конечных реакций цикла трикарбоновых кислот изменяется. Преимущество средств на основе фумарата в лечении последствий МД заключается в том, что фумарат легко проникает через мембраны клеток и превращается в сукцинат [38]. Данные препараты рекомендуются использовать при вторичных МД на фоне гиповолемических и гипоксических состояний различной этиологии (кровопотеря, в том числе при тяжелых гастроудоденальных кровотечениях, геморрагический шок и др.), в качестве компонента перфузионной системы для заполнения аппарата искусственного кровообращения. Отмечено ренопротективное действие в эксперименте при ишемии-реперфузии почек, когда профилактический курс натрия фумарата (1,5 мл/кг внутривенно за 24 и 2 часа до операции) способствовал ограничению процессов повреждения тканей почки в условиях развивающейся гипоксии [44].

Естественные компоненты дыхательной цепи. К данной группе лекарственных препаратов относятся убихинон (убинон) и цитохром С. При МД они в основном используются в качестве заместительной терапии, т.к. при первичных и вторичных повреждениях митохондрий, последние теряют часть важных структурных компонентов, в том числе переносчики электронов [12].

Убихинон (коэнзим Q10) – эндогенное вещество, входящее в состав многих клеточных структур, в том числе клеточных органелл (митохондрии, комплекс Гольджи). Основная функция убихинона – перенос протонов и электронов от внутренней поверхности мембраны митохондрии к наружной (с МФК I и II на комплекс III), тем самым принимая участие в образовании молекул АТФ. Он входит в состав дыхательной цепи, в условиях гипоксии способен выполнять роль антиоксиданта [15].

Недостаток убихинона, нарушение активности II и III МФК в условиях гипоксии проявляется в виде синдромов Кернса-Сейра, MILS, MERRF и MELAS. Экзогенный коэнзим Q10 способен устранить первоначальные причины, вызывающие вышеописанные синдромы, следовательно, его применение при МД является оправданным [Сухоруков, Avula]. Коэнзим Q10 является достаточно эффективным и распространенным препаратом в лечении митохондриальных заболеваний. Его эффективность проявляется при применении в суточной дозе 300-1500 мг. Положительный результат от приема коэнзима Q10 был доказан при проведении плацебо-контролируемого исследования у больных с синдромом MELAS и прогрессирующей офтальмоплегией [21, 51]. Отмечена эффективность коэнзима Q10 в составе комбинированной энерготропной терапии на протяжении четырех месяцев у детей с ранними признаками проявления аутизма [14]. В экспериментальных и клинических исследованиях показана эффективность коэнзима Q10 при вторичных МД. Так, в экспериментах на моделях хронической ишемии миокарда и хронической ишемии головного мозга показана его кардиопротекторная и нейропротективная активность [62]. Протективный эффект наблюдали при применении коэнзима Q10 у больных хронической сердечной недостаточностью и при состояниях, сопровождающихся ишемией-реперфузией [20].

Идебенон (нобен) является синтетическим производным убихинона, по сравнению с коэнзимом Q10 обладает в 5 раз меньшим размером, меньшей гидрофобностью. Для идебенона характерно выраженное антиоксидантное и ноотропное действие [45]. Продемонстрирована эффективность идебенона в комплексной терапии таких МД, как MELAS-синдром, атрофия зрительного нерва Лебера, болезнь Лея и др. [60].

Цитохром С (Питомак) тоже является компонентом дыхательной цепи. В условиях гипоксии поступающий извне цитохром С проникает через наружную мембрану митохондрий, встраивается

в дыхательную цепь и нормализует процессы энергообразования путем стабилизации окислительного фосфорилирования [13]. Применение цитохрома С у детей с синдромом Кернса-Сейра способствовало уменьшению уровня лактата в крови и клинических симптомов заболевания, однако при дальнейшем его применении (более 3 лет) у исследуемых больных наблюдалось медленное прогрессирование заболевания (нарушение сократительной активности миокарда и проводящей системы сердца) [21, 50]. При вторичных МД у пациентов с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, осложненной аритмиями и/или хронической сердечной недостаточностью, применение цитохрома С улучшало функциональное состояние миокарда и общие показатели системной гемодинамики [13]. Цитохром С назначают при асфиксии новорожденных, в постоперационный период после операций на сердце.

Искусственные редокс-системы. Фармакодинамика этой группы лекарственных препаратов заключается в компенсации дефицита кислорода (основного акцептора электронов). При гипоксии наблюдается перегрузка дыхательных цепей электронами, что угнетает процессы клеточного и тканевого дыхания и, как следствие, снижает скорость фосфорилирования. Для устранения данного дефекта возможно применение лекарственных препаратов искусственных редокс-систем, которые удаляют излишки электронов дыхательных цепей путем шунтирования их основных звеньев. Кроме этого, препараты купируют возникающий при вторичных МД избыток лактата, особенно при физических нагрузках, так как обеспечивают процессы цитозольного окисления НАДН, что предотвращает угнетение гликолиза и тем самым ограничивает накопление избытка лактата [15]. К препаратам искусственных редокс-систем относится полидигидрокси-фенилентиосульфат натрия (гипоксен, олифен). Благодаря полифенольной хиноновой структуре гипоксен способен шунтировать транспортные потоки электронов (МФК I и III) по митохондриальной дыхательной цепи. Кроме того, в условиях постгипоксии он способствует наиболее быстрому окислению НАДФН, ФАДН₂, накопившихся из ранее восстановленных эквивалентов дыхательной цепи [15, 16, 38]. Отмечается целесообразность включения гипоксена в схему лечения пациентов с вторичной МД при ишемических поражениях сердца, хронической обструктивной болезни легких, токсических поражениях печени, воспалительных процессах [24, 27]. Применение гипоксена у больных с инфарктом миокарда устраняло фибрилляции желудочков, снижало уровень летальности в остром периоде. У пациентов при операциях коронарного шунтирования под влиянием препарата улучшалось клиническое течение периперационного периода после реваскуляризации.

Макроэргические соединения. Вопрос целесообразности применения данной группы препаратов при первичных и вторичных МД остается открытым [51, 82]. Применение креатинфосфата и препаратов на его основе критикуется с позиции того, что они достаточно быстро подвергаются дефосфорилированию и распадаются в тканях [59]. Описаны случаи успешного применения креатина моногидрата. Его использование при остром коронарном синдроме, ишемической болезни сердца приводило к стабилизации мембран поврежденных кардиомиоцитов, поддержанию их сократительной активности на оптимальном для данного больного уровне, предотвращало развитие в сердце гипоксических контрактур и уменьшало агрегацию тромбоцитов [38]. Эффективность креатина моногидрата показана у больных с синдромом MELAS и митохондриальной миопатией [61, 82], отмечена положительная динамика у детей с некротизирующей энцефаломиопатией (болезнь Лея) [71]. В других исследованиях (включая применение при синдроме Кернса-Сейра) не выявлено клинической эффективности креатина моногидрата [51].

Заключение

Митохондриальные дисфункции являются междисциплинарной проблемой. Врачи любой специальности должны иметь представление о сути биохимических процессов, происходящих в организме больного на клеточном уровне, и быть компетентны в вопросах диагностики и терапии МД. Характеризуются МД нарушением тканевого дыхания, недостаточностью синтеза АТФ, снижением энергетического обмена. Клинические проявления МД полисистемны и полиморфны, могут быть различной степени выраженности.

В настоящее время одним из наиболее важных путей борьбы с митохондриальными нарушениями является применение энерготропной терапии, в частности, фармакологических препаратов с антигипоксическим действием. Их применение при первичных МД является, преимущественно, заместительной терапией, при вторичных МД – патогенетической. В любом случае проблема гипоксии, которая имеет место при МД, не может быть решена без обеспечения энергетического субстрата, способного вернуть процессы окисления в клетке на привычный аэробный путь. Вместе с тем, применение энерготропных препаратов для лечения первичных и вторичных МД не всегда является эффективным. Более рационально использовать комбинацию препаратов, которые будут

воздействовать сразу на несколько наиболее важных этапов процесса образования энергии, так как не всегда удастся определить конкретное место повреждения и механизм развития митохондриальных нарушений. Эффективность применения комплексной фармакотерапии с использованием антигипоксантов показана в отношении первичных МД. Наиболее часто при митохондриальных болезнях в комбинации используют такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q10, цитохром С, сукцинатсодержащие препараты. Однако использование различных комбинаций энерготропных препаратов и средств с антигипоксическим действием не способно полностью излечить больного и купировать все проявления его заболевания. Более того, при длительном применении энерготропной терапии (коэнзим Q10, цитохром С, аргинин и др.) возможно ухудшение состояния больных с прогрессированием симптомов основного заболевания (синдром Кернса-Сейра).

Таким образом, проблема лечения больных с различными видами митохондриальных дисфункций с помощью энерготропных средств требует дальнейшего изучения. Остаются открытыми многие вопросы (выбор суточных доз препаратов, продолжительность курса лечения, рациональные комбинации). Так, например, для сукцинатсодержащих препаратов и карнитина, которые могут реализовывать свое действие в малых дозах через активацию сигнальных путей адаптации, остается открытым вопрос выбора оптимальных доз. Очевидно, что для наиболее выраженного эффекта, в том числе и для достижения более быстрых результатов, необходимо прибегать именно к комплексной терапии с индивидуальным подбором антигипоксантов и других энерготропных лекарственных средств в оптимальной лекарственной форме, достаточной дозировке и длительности применения.

Оценка достоверной эффективности препаратов антигипоксантов и их комбинаций при МД сложна, так как порой невозможно сопоставить данные. При митохондриальных болезнях вариабельность фенотипов и единичность диагностируемых случаев, клинико-генетические различия групп пациентов, получавших терапию, не позволяют создать однородные выборки пациентов для анализа эффективности и безопасности терапии. Сравнительная оценка эффективности в целом затруднена в силу отсутствия унифицированных критериев оценки динамики заболевания и, как следствие, эффективности фармакотерапии. Поэтому в настоящее время мало результатов соответствующих критериям рандомизированных клинических исследований. Представленные в литературе данные являются результатами разной степени надежности. Они не позволяют в полной мере оценить перспективы применения антигипоксантов в лечении МД. Рациональные схемы терапии с применением антигипоксантов должны базироваться на результатах контролируемых клинических исследований. Для этого необходимы унифицированные требования к исследованиям, связанным с митохондриальными нарушениями, которые в сочетании с постоянным углублением знаний патогенеза МД позволят разработать более эффективные схемы их лечения.

Литература (references)

1. Абраменко Ю.В. Эффективность мексидола при транзиторных ишемических атаках в вертебрально-базиллярной системе у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118, №9. – С. 42-48. [Abramenko Yu.V. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of neurology and psychiatry S. S. Korsakov. – 2018. – V.118, N9. – P. 42-48. (in Russian)]
2. Баедилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С. и др. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №1. – С. 74-80. [Baedilova M.T., Sumenko V.V., Sukhorukov V.S. et al. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – V.62, N1. – P. 74-80. (in Russian)]
3. Беленичев И.Ф., Визир В.А., Мамчур В.И., Курята А.В. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т.21, №1. – С. 118-128. [Bielenichev I.F., Vizir V.A., Mamchur V.Yo., Kuriata O.V. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*. Zaporozhye medical journal. – 2019. – V.21, N1. – P. 118-128 (in Russian)]
4. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме // Российский медицинский журнал. – 2007. – Т.8, №5. – С. 49-51. [Vasyuk Yu.A., Kulikov K.G., Kudryakov O.N. et al. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. Russian medical journal. – 2007. – V.8, N5. – P. 49-51. (in Russian)]
5. Воробьева В.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Коррекция митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов кролика с помощью субстратных антигипоксантов // Педиатр. – 2015. – Т.6, №3. – С.

- 74-80. [Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Proshin S.N. *Pediatr. Pediatrician*. – 2015. – V.6, N3. – С. 74-80. (in Russian)]
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.12, №3. – С. 86-90. [Voronina T.A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of neurology and psychiatry S. S. Korsakov. – 2012. – V.12, N3. – С. 86-90. (in Russian)]
 7. Воронкова А.С., Литвинова Н.А., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Редкие варианты митохондриальной ДНК у ребенка с энцефаломиопатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №5. – С. 42-46. [Voronkova A.S., Litvinova N.A., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.61, N5. – P. 42-46. (in Russian)]
 8. Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т.12, №21. – С. 1518-1524. [Gimoyan L.G., Silvanyan G.G. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. Russian medical journal. – 2017. – V.12, N21. – P. 1518-1524. (in Russian)]
 9. Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С. и др. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №5. – С. 55-62. [Degtyareva A.V., Stepanova E.V., Itkis Yu.S. et al. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – V.62, N5. – P. 55-62. (in Russian)]
 10. Евтушенко С.К. Метаболический (митохондриальный) инсульт у детей // Международный неврологический журнал. – 2008. – Т.18, №2. – С. 87-95. [Evtushenko S.K. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. International neurological journal. – 2008. – V.18, N2. – P. 87-95. (in Russian)]
 11. Жулев Н.М., Зуев А.А., Сайкова Л.А. и др. Применение Мексидола в лечении больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т.70, №1. – С. 6-8. [Zhulev N.M., Zuev A.A., Saikova L.A. et al. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2006. – V.70, N1. – P. 6-8. (in Russian)]
 12. Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С. и др. Митохондриальное наследование и митохондриальные болезни // Наследственные болезни: Национальное руководство: краткое издание / под ред. Гинтер Е.К., Пузырева В.П. М.: Геотар-Медиа, 2017. – С. 184-201. [Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Itkis Yu.S. et al. *Nasledstvennyye bolezni: Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie / pod red. Ginter E.K., Puzyreva V.P.* National guide: summary / Ed. Ginter E.K., Puzyrev V.P. – М.: Geotar-Media, 2017. – P. 184-201. (in Russian)]
 13. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне // Лечащий врач. – 2017. – Т.2, №7. – С. 11-16. [Ivkin, D.Yu., Okovity S.V. *Lechashchii vrach*. Lechashchii vrach. – 2017. – V.2, N7. – P. 11-16. (in Russian)]
 14. Крапивкин А.И., Киреева И.П., Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Нарушения тканевого энергообмена у детей с клиническими проявлениями раннего детского аутизма и эффективность энерготропной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.4, №2. – С. 80–84. [Krapivkin A.I., Kireeva I.P., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2012. – V.4, N2 – P. 80-84. (in Russian)]
 15. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
 16. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2012. – V.10, N3. – P.3-12. (in Russian)]
 17. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N 4. – P. 24-33. (In Russian)]
 18. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.3, №1. – С. 22-30. [Leont'eva I.V., Nikolaeva E.A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.3, N1. – P. 22-30. (in Russian)]
 19. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1 альфа при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.11, №9. – С. 273-279. [Luk'yanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.11, N9. – P. 273-279. (in Russian)]

20. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, №18. – С. 1177-1181. [Medvedev O.S., Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Shashurin D.A. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Russian medical journal. – 2009. – V.17, N18. – P. 1177-1181. (in Russian)]
21. Николаева Е.А. Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: стратегия лечения // Кардиология сегодня. – 2014. – Т.7, №1. – С. 1-4. [Nikolaeva E.A. *Kardiologiya segodnya*. Cardiology today. – 2014. – V.7, N1. – P. 1-4. (in Russian)]
22. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, №4. – С. 6-14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2018. – V.63, N4. – P. 36-43. (in Russian)]
23. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psichofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4. – P. 63-66. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45. [Novikov V.E., Klimkina E.I. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2009. – V.72, N5. – P. 43-45. (in Russian)]
28. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2013. – V.76, N5. – P. 37-47. (in Russian)]
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N 2. – P. 28-35. (in Russian)].
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N 4. – P. 13-21. (In Russian)].
32. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14. [Novikov V.E., Losenkova S.O.]

- Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy.* – 2004. – V.3, N1. – P. 2-14. (In Russian)].
34. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-47. (in Russian)]
 35. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксантаы при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotioloverye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants for traumatic cerebral edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 176 p. (in Russian)]
 36. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – T.54, №6. – С. 44-46. (in Russian)]
 37. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом // Неврологический вестник. – 2014. – Т.7, №4. – С. 26-31. [Odinak M.M., Yanishevskii S.N., Tsygan N.V. et al. *Nevrologicheskii vestnik*. Neurological Bulletin. . – 2014. – V.7, N4. – С. 26-31. (in Russian)]
 38. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксантаы в современной клинической практике // Клиническая медицина. – 2012. – Т.16, №9. – С. 63-68. [Okovityi S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. *Klinicheskaya meditsina*. Clinical medicine. – 2012. – V.16, N9. – P. 63-68. (in Russian)]
 39. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
 40. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N 3. – P. 13-19. (in Russian)]
 41. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
 42. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
 43. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
 44. Попов С.В., Сивак К.В., Гусейнов Р.Г. и др. Ренопротекторная активность фумаратсодержащего инфузионного раствора при ишемии – реперфузии почки (экспериментальное исследование) // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – Т.1, №3. – С.14-18. [Popov S.V., Sivak K.V., Guseinov R.G. et al. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. Experimental and clinical urology. – 2014. – V.1, N3. – P. 146-149. (in Russian)]
 45. Рачин А.П., Аверченкова А.А. Идебенон (нобен) – от теории к практике // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – Т.111, №5. – С. 81-84. [Rachin A.P., Averchenkova A.A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. Journal of neurology and psychiatry. – 2011. – V.111, N5. – P. 81-84. (in Russian)]
 46. Ромашенко О.В. Влияние триметазидина на активность митохондрий пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Фармация. – 2014. – Т.25, №4. – С. 111-115. [Romashchenko O.V. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2014. – V.25, N4. – P. 111-115. (in Russian)]
 47. Самойленко И.Г., Хапченкова Д.С., Ткаченко Е.В., Соколова Ю.В. Клинический случай синдрома Лея у ребенка раннего возраста // Международный неврологический журнал. – 2017. – Т.4, №2. – С. 80-84. [Samoilenko I.G., Kharpchenkova D.S., Tkachenko E.V., Sokolova Yu.V. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. International neurological journal. – 2017. – V.4, N2. – P. 80-84. (in Russian)]

48. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть 1. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека // Нефрология. – 2014. – Т.18, №2. – С. 33-41. [Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. *Nefrologiya*. Nephrology. – 2014. – V.18, N2. – P. 33-41. (in Russian)]
49. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. и др. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией // Фарматека. – 2017. – Т.339, №6. – С. 75-80. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A. et al. *Farmateka*. Pharmateca. – 2017. – V.339, N6. – P. 75-80. (in Russian)]
50. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – Т.21, №2. – С. 40-47. [Sukhorukov V.S. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. Rational Pharmacotherapy. – 2007. – V.21, N2. – P. 40-47. (in Russian)]
51. Сухоруков В.С. Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – Т.12, №32-2. – С. 6-13. [Sukhorukov V.S. *Effektivnaya farmakoterapiya*. Effective pharmacotherapy. – 2012. – V.12, N32-2. – P. 6-13. (in Russian)]
52. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
53. Усенко Л.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях // Медицина неотложных состояний. – 2016. – Т.1, №4. – С. 72-78. [Usenko L.V. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. Emergency medicine. – 2016. – V.1, N4. – P. 72-78. (in Russian)]
54. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.5, №57. – С. 4-13. [Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2012. – V.5, N57. – P. 4-13. (in Russian)]
55. Чичерин Л.В., Левицкий С.А., Крашенинников И.А. и др. Перспективы генной терапии митохондриальных болезней: без CRISPR/CAS9 не обойтись? // Вестник РГМУ. – 2017. – Т.5, №3. – С. 46-51. [Chicherin L.V., Levitskii S.A., Krasheninnikov I.A. i dr. *Vestnik RGMU*. Vestnik RGMU. – 2017. – V.5, N3. – P. 46-51. (in Russian)]
56. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Гипоксия и антигипоксанты, в фокусе черепно-мозговая травма // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 7-16. [Shabanov P.D., Zarubina I.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16. (in Russian)]
57. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат у пациентов с инсультами и его последствиями // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т.10, №4. – С. 448-456. [Erlikh A.D., Gratsianskii N.A. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2014. – V.10, N4. – P. 448-456. (in Russian)]
58. Ahmed S.T., Craven L., Russell O.M. et al. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies // Neurotherapeutics. – 2018. – V.15, N4. – P. 60-64.
59. Ahuja A.S. Understanding mitochondrial myopathies: a review // The Journal of Life and Environmental Sciences. – 2018. – V.11, N6. – P. 47-90.
60. Avula S.A., Demarest S.T., Parikh S.K. et al. Treatment of mitochondrial disorders // Current Treatment Options in Neurology. – 2014. – V.16, N5. – P. 292-231.
61. Barbieri E., Guescini M., Calcabrini C. et al. Creatine prevents the structural and functional damage to mitochondria in myogenic, oxidatively stressed C2C12 cells and restores their differentiation capacity // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – V.16, N2. – P. 515-523.
62. Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A. et al. Intravenous treatment with coenzyme Q10 improves neurological outcome and reduces infarct volume after transient focal brain ischemia in rats // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2016. – V.67, N2. – P. 103-109.
63. Cavar M., Ljubkovic M., Bulat C. et al. Trimetazidine does not alter metabolic substrate oxidation in cardiac mitochondria of target patient population // British Journal of Pharmacology. – 2016. – V.173, N2. – P. 1529-1540.
64. Dézsi C.A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence // American Journal of Therapeutics. – 2016. – V.23, N3. – P. 871-879.
65. Dimmock D.P., Lawlor M.W. Presentation and diagnostic evaluation of mitochondrial disease // Pediatric Clinics of North America. – 2017. – V.64, N1. – P. 161-171.
66. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials // Molecular genetics and metabolism. – 2017. – V.122, N3. – P. 1-9.
67. Enns G. M. Advances in Mitochondrial Medicine // Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. – 2018. – V.6, N13. – P. 1-3.

68. Garone C., Viscomi C. Towards a therapy for mitochondrial disease: an update // *Biochemical Society Transactions*. – 2018. – V.46, N5. – P. 1247-1261.
69. Hirano M., Emmanuele V., Quinzii C.M. Emerging Therapies for Mitochondrial Diseases // *Essays Biochem.* – 2018. – V.62, N3. – P. 467-481.
70. Kanabus M.T., Heales S.J., Rahman S.A. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – V.171, N3 – P. 798-817.
71. Komura K., Nakano K., Ishigaki K. et al. Creatine monohydrate therapy in a Leigh syndrome patient with A8344G mutation // *Pediatrics International*. – 2006. – V.48, N4. – P. 409-412.
72. McCormick E.M., Zolkipli-Cunningham Z., Falk M.J. Mitochondrial disease genetics update: recent insights into the molecular diagnosis and expanding phenotype of primary mitochondrial disease // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2018. – V.30, N6. – P. 714-724.
73. Muranova A.V., Stokov I.A. Mitochondrial cytopathies: MELAS and MIDD syndromes. One genetic defect-different clinical appearances // *The Neurological Journal*. – 2017. – V.22, N1. – P. 19-24.
74. Murayama K., Shimura M., Liu Z. et al. Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases // *Journal of human genetics*. – 2019. – V.64, N2. – P. 113-125.
75. Paiva Coelho M, Martins E, Vilarinho L. Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence // *American Journal of Therapeutics*. – 2019. – V.178, N1. – P. 21-32.
76. Pupure J., Isajevs S., Skapare E. et al Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule // *Neuroscience Letters*. – 2010. – V.470, N2. – P. 100-105.
77. Puusepp S, Reinson K, Pajusalu S, et al. Effectiveness of whole exome sequencing in unsolved patients with a clinical suspicion of a mitochondrial disorder in Estonia // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2018. – V.15, N2. – P. 80-89.
78. Radelfahr F., Klopstock T. Diagnostic and therapeutic approaches for mitochondrial diseases // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2018. – V.86, N9. – P. 584-591.
79. Rai P.K., Russell O.M., Lightowlers R.N., Turnbull D.M. Potential compounds for the treatment of mitochondrial disease // *British Medical Bulletin*. – 2015. – V.116, N7. – P. 5-18.
80. Russo E., Nguyen H., Lippert T. et al. Mitochondrial targeting as a novel therapy for stroke // *Brain circulation*. – 2018. – V.4, N3. – P. 84-94.
81. Steggall A., Mordi I.R., Lang C.C. Targeting metabolic modulation and mitochondrial dysfunction in the treatment of heart failure // *Diseases*. – 2017. – V.5, N2. – P. 14-16.
82. Tarnopolsky M.A. Creatine as a therapeutic strategy for myopathies // *Amino acids*. – 2011. – V.40, N5. – P. 1397-1407.
83. Valero T.A. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches // *Current Pharmaceutical Design*. – 2014. – V.20, N35. – P. 5507-5509.
84. Varga N.Á., Pentelényi K., Balicza P. et al. Mitochondrial dysfunction and autism: comprehensive genetic analyses of children with autism and mtDNA deletion // *Behavioral and brain functions: BBF*. – 2018. – V.14, N1. – P. 4-10.
85. Yamin M.A., Chernikova, I.V., Araslanova L.V., Shevkun P.A. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS): diagnostic criteria, features of epileptic seizures, and treatment approaches by the example of a clinical case // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2017. – V.9, N4. – P. 65-69.
86. Ylikallio E., Suomalainen Wartiovaara A. Mechanisms of mitochondrial diseases // *Annals of Medicine*. – 2012. – V.44, N1. – P. 41-59.

Информация об авторах

Василий Егорович Новиков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikov.farm@yandex.ru

Ольга Сергеевна Левченкова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Елена Николаевна Иванцова – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena.iwanczowa-lena@yandex.ru

УДК 615. 015: 616- 001.8

АНТИГИПОКСАНТЫ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

О.С. Левченкова, В.Е. Новиков

*Кафедра фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС
Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.*

В обзоре изложены современные представления о фармакодинамике новой группы лекарственных препаратов – антигипоксантов. На основании собственных экспериментальных исследований и данных литературы рассматриваются вопросы фармакологической протекции метаболических и функциональных изменений в организме, индуцированных гипоксией. Обсуждаются новые перспективные мишени (HIF-1 α , митохондриальная мегапора и др.), ассоциированные с механизмами адаптации к гипоксии, как объекты для фармакологического воздействия.

Ключевые слова: антигипоксанты, гипоксия, фармакологическая протекция, HIF-1 α .

ANTIHYPOXANTS: POSSIBLE MECHANISMS OF ACTION AND THEIR CLINICAL USES

O.S. Levchenkova, V.E. Novikov

Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskaya St., 28, Smolensk, Russia

The aim of the present review was to analyse and generalize the modern conception of pharmacodynamics of a new group of drugs – antihypoxants. The possibilities of pharmacological protection of metabolic and functional changes in an organism induced by hypoxia are considered on the basis of own experimental results and literature data. New promising targets for drug action (HIF-1 α , mitochondrial megapora, etc.) associated with the adaptation to hypoxia are discussed.

Key words: antihypoxants, hypoxia, pharmacological protection, HIF-1 α

Идея разработки специфических фармакологических средств для защиты от гипоксии принадлежит отечественным ученым. В 60-е годы XX века на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в Ленинграде под руководством профессора В.М. Виноградова стало разрабатываться это направление. В те же годы был впервые введен в употребление термин "антигипоксанты", обозначающий фармакологические средства защиты от гипоксических повреждений. Одними из первых соединений, которые стали называть антигипоксантами, были аминотиоловые производные, такие как гутимин [11].

В последующие годы соединения иной химической структуры (креатинфосфат, цитохром С, убихинон, триметазидин и др.) существенно расширили ряд антигипоксантов, и на сегодняшний день это уже достаточно внушительный самостоятельный класс фармакологических веществ. В настоящее время обсужде-

ние вопросов фармакологии антигипоксантов перестало носить сугубо экспериментально-теоретический характер. Накопленная база экспериментальных данных, успешные клинические исследования позволили многим соединениям найти своё клиническое применение [31,41,43,44,45].

Долгое время основной причиной развития гипоксии считали нарушение доставки в клетку кислорода и на практике преимущественно использовали вещества, увеличивающие доставку кислорода, такие как вазодилататоры, антиагреганты, антикоагулянты, плазмозаменители. По мере накопления информации о том, что главными показателями гипоксии являются нарушения энергетического обмена, стало понятно, что антигипоксическая защита организма должна заключаться в восстановлении энергетического баланса клетки. Поэтому в настоящее время антигипоксантами принято называть вещества метаболического типа

действия, способные корригировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать тем самым устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию. К антигипоксантам относятся вещества различного химического строения с обще клеточным (немедиаторным, тканеспецифичным) действием [15,34].

Антигипоксантами все чаще назначают в составе комбинированной фармакотерапии при различных заболеваниях, сопровождаемых состояниями гипоксии и ишемии. Если очерить круг основных показаний к применению антигипоксантов, то можно выделить такие значимые направления их использования, как нейропротекция, кардио-протекция, ангиопротекция, гепатопротекция, гастропротекция. По механизму действия и месту приложения действия в системе внутриклеточного метаболизма антигипоксантами могут быть разделены на вещества прямого энергизирующего действия и непрямого энергизирующего действия.

Антигипоксантами прямого энергизирующего действия – корректоры нарушений энергетического обмена (иначе корректоры дисфункции дыхательной цепи митохондрий), оказывают прямое влияние на работу митохондриальных ферментных комплексов. Среди них выделяют три основных типа:

1. Корректоры нарушенной электротранспортной функции МФК I (1-го митохондриального ферментного комплекса). К ним относятся, в частности, производные хинонов, производные рибофлавина, никотинамид, гипоксен. Средствами растительного происхождения, содержащими хинонную структуру в молекуле, являются флавоноиды. Среди биофлавоноидов наиболее широкое применение имеют рутин, кверцетин, гесперидин, которые нашли свое применение преимущественно в качестве ангиопротекторов. Так, например, гесперидин в комбинации с диосмином (препарат детралекс) используется при венозной недостаточности нижних конечностей.

Основным синтетическим препаратом группы, нормализующим работу МФК I, является **гипоксен** (МНН полидигидроксифениленсульфонат натрия). Гипоксен был синтезирован в середине 70-х годов. С 1996 года разрешен к медицинскому применению. Гипоксен играет роль переносчика электронов, способен шунтировать (прокладывать искусственный канал

(шунт) в обход поврежденного участка) 1-й и 2-й комплексы дыхательной цепи митохондрий, ингибированные вследствие гипоксии. Однако он не является естественным компонентом дыхательной цепи, в литературе препараты подобного типа действия именуют «искусственные редокс-системы» [30]. Гипоксен обеспечивает непрерывность потока восстановительных эквивалентов с 1-го на 3-й комплекс дыхательной цепи, а значит, восстанавливает процесс генерации макроэргов, нарушенный или прерванный теми или иными патологическими процессами. Кроме того, гипоксен активирует системы транспорта кислорода от эритроцита в тканевую клетку. Он изменяет конформацию порфирина и модифицирует ионтранспортные системы эритроцита. В результате связанный гемоглобином кислород легче отделяется и диффундирует в клетки, а CO_2 , наоборот, более интенсивно связывается порфириновым комплексом эритроцита. Выраженный антигипоксический эффект гипоксена сопровождается значительным снижением процессов ПОЛ крови. Полигидрофениленовая структура основного ядра гипоксена объясняет его антиоксидантные свойства. Известно, что гидроксильные группы полигидрохинона легко отдают свой атом водорода и способны одномоментно или последовательно связать большое количество свободных радикалов.

Клиническая эффективность гипоксена продемонстрирована во многих исследованиях [1,31], результаты которых можно представить в виде следующих показаний к применению: при ИБС (как для профилактики приступов стенокардии, так и при лечении острого инфаркта миокарда, в этом случае препарат уменьшает ишемические проявления, нормализует гемодинамику, снижает свертываемость крови и общее потребление кислорода); в комплексном лечении ишемических и травматических повреждений ЦНС (ишемия головного мозга, ЧМТ); в комплексном лечении острых и хронических заболеваний легких (пневмоний, хронического обструктивного бронхита, бронхиальной астмы и др.); при обширных оперативных вмешательствах, комплексной терапии тяжелых травматических поражений, при кровопотере, ожоговой болезни и т.п.; при гипоксии, развивающейся при нахождении организма в экстремальных условиях (гипертермия, высокогорье, подводные работы, повышенные физические нагрузки,

операторская деятельность и др.); после перенесенных чрезмерных физических нагрузок, травм, оперативных вмешательств для сокращения восстановительного периода; при лечении вирусных заболеваний (гепатиты, рецидивирующий герпес, грипп, ОРВИ); при алкогольной интоксикации.

Возможно местное применение гипоксена, например, при генерализованном пародонтите [20]. В лаборатории нашей кафедры показана эффективность гипоксена на модели токсического гепатита (7-дневное применение гипоксена приводило к выраженному повышению функциональной способности митохондрий печени), а также выявлена его гастропротекторная активность на модели стрессиндуцированной гастропатии [14].

2. Активаторы компенсаторных метаболических потоков. Для предупреждения ранних нарушений дыхательной цепи возможно применение средств, усиливающих независимые от НАДН-оксидазного пути компенсаторные метаболические потоки, особенно использование активаторов МФК II (мексидол, эмоксипин, лимонтар, проксипин, реамберин, оксибутират натрия).

Практическое использование находят препараты, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии, по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами, может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене - сукцината (янтарной кислоты). Недостаточное количество сукцината, а также недостаточная активность сукцинатдегидрогеназы могут стать факторами, лимитирующими данный механизм. В связи с этим создание условий, обеспечивающих поддержание высокой активности сукцинатоксидазного пути окисления на начальной стадии нарушений энергетического обмена при гипоксии, позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию клеток.

Для активации этого срочного компенсаторного механизма используются **следующие подходы:** применение солей янтарной кислоты (натрия или аммония сукцината); применение различных органических сукцинатсодержащих соединений (мексидол, проксипин, реамберин); активация эндогенного образования сукцината либо путем введения предшественников сукцината, которые метаболизируются

до янтарной кислоты, либо через повышение активности сукцинатдегидрогеназы (натрия оксибутират, эмоксипин).

Поиск и внедрение в клиническую практику такого типа действия препаратов прошел целую эволюцию. Первым препаратом был сукцинат натрия, который при курсовом применении оказывал слабое антигипоксическое действие, что связано с низкой проницаемостью сукцината через биологические мембраны. Затем стали комбинировать сукцинат с некоторыми метаболитами, способствующими лучшему его проникновению в клетку, например, с лимонной кислотой в препарате лимонтар, что несколько повышало биодоступность сукцината, но он все равно не проникал внутрь митохондрий. К подобным препаратам относится когитум, содержащий ацетиламиносукцинат, он способствует стабилизации процессов нервной регуляции и применяется для лечения астении.

К сукцинатсодержащим препаратам, заслуживающим внимания, относится реамберин - меглюмина натрия сукцинат, используемый в отделениях интенсивной терапии и реанимации в качестве антигипоксического и детоксицирующего средства при острых интоксикациях различной этиологии, при гипоксических состояниях в результате массивной кровопотери, острой сердечной и дыхательной недостаточности и других нарушениях кровообращения органов и тканей [26]. Однако, при применении реамберина и других препаратов, содержащих экзогенный сукцинат, необходимо учитывать, что они относительно плохо проникают через биологические мембраны.

Более перспективен в этом смысле сукцинатсодержащий препарат мексидол (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат). Мексидол сочетает антигипоксическую активность сукцината с антиоксидантными свойствами основания (производное 3-оксипиридина). Именно молекула 3-оксипиридина облегчает проникновение сукцината в клетку и его последующее окисление в дыхательной цепи (сукцинат используется митохондриями в качестве субстрата окисления). Мексидол вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран [19]. Пре-

парат оказывает отчетливое антигипоксическое действие в условиях различных гипоксических состояний: гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и гемической гипоксии. Доказана эффективность мексидола при гипоксии миокарда и при разных вариантах церебральной гипоксии. Он улучшает кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и ЛПНП. Кроме того, показано, что мексидол модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, улучшению транспорта нейромедиаторов и синаптической передачи. Мексидол повышает содержание в головном мозге дофамина [6].

В нашей лаборатории Л.А. Ковалевой и К.Н. Кулагиним изучено влияние мексидола и его структурных аналогов на функцию митохондрий мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Установлено, что мексидол активизирует дыхательную функцию митохондрий, повышает сопряженность процессов окисления и фосфорилирования и синтез АТФ в единицу времени [27].

В настоящее время у мексидола выявлены и другие фармакологические эффекты, что расширяет спектр показаний для его применения. Выявлены ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие препарата. В клинике мексидол применяют при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга, абстинентном синдроме при алкоголизме и наркоманиях, при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [2,7]. Включение мексидола в комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита (в виде аппликаций или ультрафонофореза) повышает эффективность фармакотерапии и сокращает сроки лечения [38].

Разрабатываются новые лекарственные формы и способы доставки мексидола в организм. Так, на кафедре фармацевтической тех-

нологии ведется изучение возможности использования средства в трансдермальных системах. Разработаны составы и сконструированы матричные пластыри с мексидолом [17].

3. Корректоры цитохромного участка дыхательной цепи. К этой группе относятся препараты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий, участвующие в переносе электронов (цитохром С и убихинон), а также комбинированные препараты энергостим и цитофлавин. Можно сказать, что они используются для заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов. В экспериментальных исследованиях показано, что экзогенный цитохром С при гипоксии проникает в клетку и митохондрии, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования.

Вопрос эффективности препарата цитохрома С в клинической практике остается дискуссионным. С одной стороны, показано, что цитохром С может быть полезным средством комбинированной терапии критических состояний, а также быть эффективным при отравлении снотворными средствами, окисью углерода, инфекционных и ишемических повреждениях миокарда, пневмониях, нарушениях мозгового и периферического кровообращения, катаракте и склеротической макулодистрофии [3]. С другой стороны, лекарственная форма водорастворимого цитохрома С имеет существенные недостатки - препарат не проникает через биологические мембраны в клетку и быстро выводится из организма. Проникновению водорастворимого препарата через липидные участки биомембран, а также удержанию его в деструктивных участках организма, возможно, способствовало бы инкапсулирование его в липосомальную оболочку. Кроме того, являясь ферментным препаратом, получаемым путем экстракции из ткани сердца крупного рогатого скота и свиней, цитохром С может вызывать аллергические реакции.

Другим компонентом дыхательной цепи, выступающим в роли переносчика электронов в электротранспортной цепи митохондрий, увеличивая при этом уровень АТФ в тканях, является коэнзим Q10 – убихинон. Показано,

что применение КоQ10 сопровождается увеличением его содержания в митохондриях мозга, что в свою очередь оказывает протекторное влияние при некоторых нейродегенеративных заболеваниях. Положительный эффект КоQ10 отмечают при ишемии-реперфузии и в условиях активации перекисного окисления липидов. Однако, несмотря на рост популярности КоQ10, данные об эффективности применения фармакологических препаратов коэнзима Q10 как в клинике, так и в эксперименте достаточно противоречивы [22,53].

К сожалению, в связи с нерастворимостью в воде, относительно небольшой растворимостью в жирах и достаточно большой молекулярной массой коэнзима Q10, биодоступность его, определенная в опытах на крысах, составляет всего около 2-3%. Определение абсолютной биодоступности CoQ10 у человека на сегодня невозможно из-за отсутствия форм для внутривенного введения. Тем не менее клинические исследования последних десятилетий показали терапевтическую эффективность коэнзима Q10 в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза и синдрома хронической усталости. В связи с особенностями фармакокинетики коэнзима Q10 препарат должен назначаться длительно с целью повышения его содержания в ткани сердца и оказания кардиопротекторного эффекта. Кардиопротекторное действие коэнзима Q10 многократно и убедительно показано в эксперименте. Одним из механизмов кардиопротекторного действия коэнзима Q10 может быть ингибирование временных пор в мембране митохондрий, открывающихся под действием активных форм кислорода [36,49]. На этой возможной мишени действия антигипоксантов мы остановимся чуть ниже. Следует отметить, что применение убинона на фоне уже развившейся гипоксии оказывается малоэффективным, а отсутствие инфузионной лекарственной формы затрудняет его применение в неотложной медицине.

С целью проведения комплексной фармакотерапии гипоксических состояний перспективно применение комбинированных препаратов, каждый компонент которых обладает разным механизмом антигипоксического действия, что способствует потенцированию их защитных эффектов. Этим объясняется появление комбинированных препаратов антигипоксантов. Так, например, был создан препарат энергостим, содержащий никотинамидадениндинуклеотид

(НАД), цитохром С и инозин. После внутривенного введения экзогенный НАД, проникая через мембраны митохондрий, ликвидирует дефицит цитозольного НАД, восстанавливает активность НАД-зависимых дегидрогеназ. Экзогенный цитохром С в митохондриях нормализует перенос электронов и протонов к цитохромоксидазе, а включение инозина – метаболита, стимулирующего синтез адениловых нуклеотидов, усиливает коронарный кровоток. По данным некоторых авторов, по эффективности лечения ишемии миокарда в составе традиционной комбинированной терапии препарат во много раз превосходит действие других антигипоксантов: в 3–4 раза – милдронат, гипоксен и солкосерил, в 5–6 раз – цитохром С, убинон и даже триметазидин [41]. Но в настоящее время препарат практически не используется.

Другим комбинированным антигипоксантом является препарат цитофлавин, в состав которого входят сукцинат, инозин, никотинамид и рибофлавина мононуклеотид натрия. Благодаря входящим в состав активным компонентам цитофлавина активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты и снижает образование свободных радикалов. Оказывает противоишемическое действие, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза. Цитофлавин используют в качестве нейропротектора при острых нарушениях мозгового кровообращения, хронической ишемии мозга, токсической и постгипоксической энцефалопатии, отравлении нейротропными ядами и др. [12].

Для коррекции энергетического баланса клетки иногда используют препараты эндогенных макроэргов. Так, препарат неотон, созданный на основе макроэргического соединения - креатинфосфата, компенсирует дефицит креатинфосфата в клетке в условиях кислородной недостаточности. Креатинфосфат играет ключевую роль в энергетическом обеспечении мышечного сокращения, осуществляя внутриклеточный транспорт энергии от мест производства к местам использования. С истощением запасов креатинфосфата клетка теряет способность сокращаться даже при наличии достаточного количества АТФ. Наиболее изучено нормализующее влияние неотона на метаболизм и функции миокарда. При по-

вреждении миокарда существует тесная связь между содержанием в клетке высокоэнергетических фосфорилирующих соединений, выживаемостью клетки и способностью к восстановлению функции сокращения. Основными показаниями к применению креатинфосфата являются острый инфаркт миокарда, интраоперационная ишемия миокарда, хроническая сердечная недостаточность. Неотон может применяться в неврологии для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения [26].

Раньше для устранения энергодефицита, развивающегося при гипоксии, применяли экзогенный АТФ. Однако препарат АТФ проявляет слабую антигипоксическую активность из-за практического дефосфорилирования в крови и поступления в клетку в энергетически обедненном виде. Опыт его клинического применения показал низкую эффективность [31]. Использование его предшественника инозина (рибоксина) также не может гарантировать увеличение пула готового АТФ в клетках миокарда, поскольку как доставка производного пурина, так и его проникновение в клетку в условиях ишемии достаточно затруднены.

Антигипоксанты непрямого энергизирующего действия (корректоры нарушений метаболических путей). Антигипоксанты этой группы не оказывают прямого влияния на работу митохондриальных ферментных комплексов, но влияют на различные метаболические процессы внутри клетки, которые опосредованно связаны с энергетическим обменом. Тем не менее подобное воздействие в гипоксических условиях (активация или подавление энергетических процессов) может оказывать положительное влияние на энергетику клетки, что и обуславливает антигипоксический эффект данной группы соединений.

Антигипоксанты непрямого энергизирующего действия в свою очередь подразделяются на несколько групп: **корректоры нарушений транспорта и окисления жирных кислот** (триметазидин, милдронат, ранолазин, L-карнитин); **корректоры нарушенной эффективности гликолиза** (амтизол, гутимин, метапрот); **корректоры нарушений обмена пирувата** (тиамин, кокарбоксилаза, биотин, димесфосфон); **корректоры дефектов цикла трикарбоновых кислот** (актовегин, солкосерил, липоевая кислота).

Первую группу, которую также называют ингибиторами окисления жирных кислот, ши-

роко используют в настоящее время в комплексной терапии ИБС. Как известно, необходимым условием нормального функционирования кардиомиоцитов является поддержание должного уровня синтеза АТФ. В условиях нормоксии кардиомиоциты "получают" АТФ за счет расщепления ацетил-КоА в цикле Кребса, и основными источниками энергии выступают глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). При адекватном кровоснабжении миокарда 60-90% ацетил-КоА образуется за счет окисления СЖК, а остальные 10-40% - за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты (ПВК). Примерно половина ПВК внутри клетки образуется за счет гликолиза, а вторая половина - из лактата, поступающего в клетку из крови. Если в клетке достаточно кислорода, то окисление жирных кислот внутри митохондрий является самым продуктивным путем окисления, дающим организму максимальное количество энергии (молекул АТФ). Но в условиях гипоксии количество поступающего кислорода недостаточно для окисления жирных кислот, происходит накопление недоокисленных форм жирных кислот (ацилкарнитин, ацил-КоА), которые способны блокировать адениннуклеотидтранслоказу, что сопровождается подавлением транспорта произведенного в митохондриях АТФ в цитозоль и повреждением мембраны клеток. Образование АТФ через окисление глюкозы требует меньше кислорода, чем образование АТФ из СЖК, поэтому в условиях гипоксии применение ингибиторов окисления жирных кислот является патогенетически оправданным.

В зависимости от того, на каком этапе и каким именно образом эти препараты снижают окисление жирных кислот в пользу окисления глюкозы, их подразделяют на: прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы-I, которые блокируют образование комплекса карнитин - СЖК и его трансмембранный транспорт в митохондрии (например, пергекселин, этаноксир, однако в России они не зарегистрированы); парциальные ингибиторы окисления СЖК (триметазидин, милдронат, ранолазин); не прямые ингибиторы окисления жирных кислот (карнитин).

Триметазидин (предуктал) блокирует последний фермент цикла окисления СЖК - 3-кетоацил КоА-тиолазу, что ведет к частичному угнетению окисления жирных кислот и компенсаторной активации окисления глюкозы [37]. В результате усиливается синтез АТФ при снижении потребности миокарда в кислороде. Известно так-

же, что триметазидин стимулирует процесс обновления фосфолипидов в клетках, обеспечивая защиту мембран от ишемического повреждения. СЖК, которые не утилизируются в цепи β -окисления, активно участвуют в синтезе фосфолипидов, обеспечивающих восстановление поврежденных мембранных структур. Немаловажно и то, что триметазидин уменьшает степень выраженности внутриклеточных электролитных нарушений, возникающих при ишемии и реперфузии миокарда, в частности изменений концентрации ионов натрия и водорода, предотвращая развитие клеточного ацидоза, устраняет перегрузку ишемизированной клетки ионами кальция. Это также ведет к существенной экономии АТФ, так как все мембранные ионообменные системы, поддерживающие физиологический трансмембранный градиент Na^+ , Ca^{2+} и H^+ , являются энергозависимыми ферментами, потребляющими значительное количество АТФ. Кроме того, триметазидин опосредованно повышает активность антиоксидантных ферментов, препятствуя окислительному стрессу, тормозит накопление и активацию нейтрофилов в зоне ишемии и индуцирует их апоптоз. Все это обуславливает повышенную устойчивость кардиомиоцитов к повреждающему действию ишемии и реперфузии. Клиническая эффективность и безопасность триметазидина убедительно доказана многочисленными рандомизированными исследованиями, в которых продемонстрирована высокая антиангинальная активность препарата. Кардиопротекторные свойства триметазидина подтверждены при стабильной стенокардии, проведении чрескожной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования [42].

Ранолазин - ещё один стимулятор метаболизма глюкозы в миокарде, частичный ингибитор окисления жирных кислот. Продемонстрировал высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии и в комбинации с бета-адреноблокатором. Показано, что препарат блокирует натриевые каналы предсердий, которые активируются в условиях ишемии и приводят к перегрузке миокарда ионами кальция [41]. Однако в нашей стране препарат не зарегистрирован.

Милдронат (МНН триметилгидразиния пропионат). Уменьшает количество карнитина в клетке за счет блокады фермента гамма-бутиробетаин-гидроксилазы. Синтез карнитина (аминокислоты, которая транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в мито-

хондрии, в которых происходит их β -окисление до ацетил-КоА с последующей его утилизацией) останавливается на стадии его предшественника - гамма-бутиробетаина. Вследствие этого нарушается карнитин-опосредованный транспорт жирных кислот через мембраны митохондрий. Снижение концентрации в клетке карнитина - переносчика жирных кислот ведет к переключению обмена веществ на извлечение энергии из углеводов, благодаря чему осуществляется кислородосберегающий эффект милдроната. Препарат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Милдронат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ ацилкарнитина и ацил-КоА, которые повреждают клеточные мембраны и блокируют доставку АТФ из митохондрий к органеллам клетки.

Ещё одним положительным эффектом милдроната является его свойство вызывать индукцию эндотелиальной NO-синтазы, в результате чего увеличивается синтез оксида азота (NO). Молекула NO по гуанилатциклязному механизму снижает содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, улучшению эндотелиальной функции и микроциркуляции. Кроме того, согласно работам российских ученых [21], оксид азота является также медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы, универсальным регуляторным фактором процесса адаптации. NO регулирует процесс срочной и долгосрочной адаптации при адекватной стресс-реакции. При чрезмерной стресс-реакции оксид азота не выполняет свою регуляторную роль. Милдронат, являясь индуктором биосинтеза NO, оказывает непосредственное влияние на процесс регуляции адаптации, таким образом, проявляя свое адаптогенное действие.

Наиболее изучена клиническая эффективность милдроната при ИБС и хронической сердечной недостаточности. Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов. Как и триметазидин, при стабильной стенокардии он уменьшает частоту приступов, повышает толерантность больных к физической нагрузке и снижает среднее суточное потребление нитроглицерина. Кроме того, его применяют в комплексном

лечении артериальной гипертензии совместно с ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов и бета-адреноблокаторами. В неврологии милдронат используют при нарушениях мозгового кровообращения у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития [9].

Карнитин является эндогенным соединением и образуется из лизина и метионина в печени и почках. Он играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение короткоцепочечных жирных кислот происходит без его участия. Карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА. Таким образом, антигипоксическое действие карнитина связано с блокадой транспорта жирных кислот в митохондрии, является дозозависимым и проявляется лишь при назначении высоких доз препарата, в то время как низкие дозы обладают лишь специфическим витаминным действием.

Длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка. Положительный эффект от применения препарата получен также при тяжелых черепно-мозговых травмах, гипоксии плода, отравлении угарным газом [4].

В условиях гипоксии выраженное защитное действие оказывают производные гуанилмочевины (гутимин, амтизол, тримин и др.), относящиеся к **корректорам гликолиза**. Препараты гутиминового ряда не только активируют гликолиз, но и снижают уровень лактата в клетке, облегчая вход пирувата в цикл Кребса. Отчасти это объясняется уменьшением конкуренции за вход в данный цикл пирувата с остатками свободных жирных кислот, поскольку эти препараты блокируют липолиз, и, следовательно, высвобождение СЖК. Гутимин оптимизирует основной обмен, уменьшает потребность организма в кислороде в результате тотального снижения дыхательного контроля во всех клетках. Препарат перераспределяет потоки кислорода и энергетические ресурсы в жизненно важные органы, такие как мозг, сердце, печень и почки. Гутимин стабилизирует клеточные мембраны и мембраны органелл клеток, в частности мембраны митохондрий, предотвращает разобщение окисления с фосфорилированием при гипоксии.

Амтизол демонстрирует высокую эффективность при развитии большинства форм кислородной недостаточности, преимущественно, за счет оптимизации энергетического обмена в клетке. Он уменьшает потребность организма в кислороде за счет ослабления дыхательного контроля в тканях, торможения нефосфорилируемых видов окисления, повышения степени сопряжения окисления с фосфорилированием в митохондриальной окислительной цепи. При изучении действия амтизола на субклеточном уровне установлено, что данный препарат существенно повышает энергетический потенциал в цитозоле и ядрах клеток и усиливает транспорт АТФ из энергопродуцирующего компартмента митохондрий в энергопотребляющие компартменты. Это позволяет обеспечить экономно значительной доли кислорода с перераспределением его в пользу жизненно важных органов [11]. У амтизола обнаружен положительный инотропный эффект. Препарат препятствует гиперкоагуляции на фоне дефицита кислорода. Показано, что амтизол обладает выраженным мембраностабилизирующим действием, оказывая тормозящее влияние на активацию процессов ПОЛ при остро развивающейся гипоксии [40].

В клинической практике применяется другое аминотиоловое соединение - производное бензимидазола 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот, бемитил). В основе механизма действия метапрота лежит активация синтеза РНК, белков (ферментов глюкогенеза), которые обеспечивают утилизацию лактата и ресинтез глюкозы (из пирувата, лактата, глицерина и аминокислот) - источника энергии при интенсивных нагрузках, что ведет к повышению работоспособности. Антигипоксическая активность метапрота связана с усилением синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий, что обеспечивает высокий уровень синтеза АТФ даже при дефиците кислорода. Метапрот поддерживает работу НАД- и ФАД-зависимого участка дыхательной цепи, уменьшает разобщение окисления с фосфорилированием. Показана способность препарата снижать количество потребленного кислорода животными при ЧМТ [28]. Метапрот усиливает синтез антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы) и обладает выраженной непрямой антиоксидантной активностью.

На практике метапрот используется для повышения и восстановления работоспособности

при воздействии на организм экстремальных условий (тяжелые физические нагрузки, гипоксия, перегревание). Для достижения максимального действия препарата оптимально его опережающее применение по отношению к эпизоду гипоксии. Метапрот востребован в качестве нейропротектора в составе комплексной терапии при ЧМТ, менингите, энцефалите, нарушениях мозгового кровообращения, когнитивных расстройствах. Выявлена терапевтическая эффективность препарата в лечении посттравматической церебральной патологии, острых нарушений мозгового кровообращения. Проведены исследования, в ходе которых сделан вывод о целесообразности включения метапрота в комплекс лечебных мероприятий беременным при хронической гипоксии плода, обусловленной гестозом [39].

К препаратам, регулирующим обмен пирувата, относятся препараты витамина В₁. Тиамин является составной частью коферментов пируватдегидрогеназного комплекса. Готовой формой кофермента, образующегося из тиамина в процессе его превращения в организме, является кокарбоксилаза. Кокарбоксилаза играет важную роль в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, альфа-кетоглутаровой и др.), а также в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Снижает в организме уровень молочной и пировиноградной кислот, улучшает усвоение глюкозы. Недавно на фармацевтическом рынке появился отечественный препарат для детей **корилип** в форме ректальных суппозиторий, содержащих кокарбоксилазу, рибофлавин и липоевую кислоту. Препарат предназначен для комплексного лечения недоношенных новорожденных детей, а также в пред- и послеоперационном периоде у детей первых лет жизни. Применяется в комплексной терапии нарушений питания (гипотрофии), бактериальных и вирусных инфекций.

Большое внимание уделяется поиску антигипоксантов - **корректоров дефектов цикла трикарбоновых кислот.** В клинической практике применяются такие препараты, как актовегин и солкосерил, являющиеся депротеинизированными гемолизатами крови молочных телят. Актовегин существенно повышает энергетический резерв клеток и их устойчивость к гипоксии за счет улучшения транспорта глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Под действием препарата активируются ферменты окислительного фосфорилирования

(пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С - оксидаза). Вторичным эффектом является улучшение кровоснабжения. При нарушениях микроциркуляции в условиях тканевой гипоксии препарат способствует становлению капиллярной сети за счет новообразующихся сосудов. Антиоксидантное действие актовегина обусловлено наличием в этом препарате высокой супероксиддисмутазной активности.

Актовегин широко используется в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте, ЧМТ. Он эффективен при периферической диабетической полинейропатии. Его применение показано при гипоксии и ишемии различных органов и тканей и их последствиях, например, для профилактики синдрома реперфузии при ишемии миокарда, больным, переносящим остановку кровообращения и асфиксию, при фето-плацентарной недостаточности.

Солкосерил, как и актовегин, активизирует транспорт кислорода в клетку, стимулирует синтез АТФ, усиливает пролиферацию клеток, особенно в условиях гипоксии, ускоряя тем самым процессы ранозаживления. Солкосерил стимулирует ангиогенез, способствует ревазуляризации ишемизированных тканей, а также - созданию условий, благоприятных для синтеза коллагена и роста свежей грануляционной ткани.

Липоевая кислота (тиоктовая кислота, витамин N) - витаминоподобное вещество, участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и других α-кетокислот, усиливает гликолиз. Липоевая кислота в своем действии сочетает свойства корректора обмена пирувата и корректора дефектов цикла трикарбоновых кислот. Она восстанавливает запасы глутатиона, предотвращает повреждение митохондрий и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли. Липоевая кислота нашла широкое применение в лечении диабетической полинейропатии, а также в качестве гепатопротектора при гепатитах различной этиологии, циррозе печени.

Новые направления поиска и мишени действия антигипоксантов. Одним из возможных перспективных направлений поиска антигипоксантов является изучение **физиологически совместимых антиоксидантов (ФСАО)**, к которым относятся химически модифицированные соединения природных антиоксидантов. В понятие "физиологическая совместимость" разработчик соединений доктором химиче-

ских наук Э.А. Парфенов вкладывает способность того или иного агента воздействовать на параметры энзиматического катализа (переноса электронов) в качестве составной части той или иной физиологической системы [32]. ФСАО являются сопрягающими редокс-факторами, поддерживающими показатели гомеостаза в физиологических границах в нормальном состоянии и возвращающими его показатели к нормальным значениям в патологических или экстремальных ситуациях. Особенностью ФСАО является их способность к физиологической совместимости, что представляется более важным в сравнении с антиоксидантной активностью. Они способны в качестве составной части той или иной физиологической системы воздействовать на молекулярные мишени и вызывать сдвиги окислительно-восстановительного потенциала клетки, синхронизировано с клеточными и другими биологическими циклами.

Сырьем для создания ФСАО являются природные антиоксиданты - некоторые аминокислоты (цистеин, глицин, пролин, β -аланин, таурин и др.), витамины (аскорбат, никотиновая кислота, пиридоксин, рибофлавин), полифенолы (фосфаден, кумарин) и переходные биометаллы (цинк, железо, кобальт, титан, марганец, медь, ванадий и др.).

По экспериментальным данным, ФСАО обладают широким спектром фармакологической активности. В результате биологического тестирования среди ФСАО выявлены перспективные вещества с ярко выраженной противоопухолевой активностью, гастропротекторным действием, бронходилатирующей активностью. Многие из изученных ФСАО зарекомендовали себя как перспективные антигипоксанты на различных моделях острой гипоксии [10,33]. В собственных исследованиях нами установлено, что соединение ω Q-4, относящееся к классу стабилизированных тиолятов, по эффективности и широте действующих доз значительно превосходит известный антигипоксант мексидол на разных моделях гипоксии [27]. Поскольку в большинстве экспериментальных работ изучение антигипоксической активности ФСАО проводилось в форме скринингового исследования, вопросы о механизме развития устойчивости организма к гипоксическому воздействию при их применении до сих пор остаются открытыми.

Ряд исследователей отмечают важную роль K^+ -АТФ-зависимых каналов в формировании

адаптации организма к гипоксии [8,24]. Поэтому ещё одной мишенью действия антигипоксантов может, по всей видимости, являться калиевый канал, расположенный во внутренней мембране митохондрий. В лабораторных условиях был выделен белок, обладающий свойствами данного канала. Позднее было показано, что выделенный белок-канал ингибируется физиологическими концентрациями АТФ, поэтому этот канал получил название **митохондриальный АТФ-ингибируемый (зависимый) калиевый канал (митокАТФ)** [13].

В настоящее время достаточно хорошо исследованы биофизические свойства митохондриального калиевого канала и его физиологическая роль. Так, показано, что его активация играет роль в защите миокарда при ишемии, участвует в формировании устойчивости организма к кислородному голоданию. Найден целый ряд синтетических активаторов митокАТФ, являющихся потенциальными кардиопротекторами. Обнаружен эффективный природный метаболический активатор митокАТФ - уридин-5'-дифосфат (УДФ) [23]. Среди активаторов канала можно назвать диазоксид и никорандил, которые активируют не только митокАТФ, но в более высоких концентрациях - активируют и цитокАТФ. Функцию метаболических регуляторов канала могут выполнять гормоны. Обнаружено, что женский половой гормон ν -эстрадиол является активатором митокАТФ. Мужской половой гормон - тестостерон, также оказывает активирующее действие на митокАТФ-канал. Кроме того, показано, что дифосфонуклеотиды (АДФ, ГДФ) являются активаторами канала, причем наиболее выраженный эффект вызывает уридиндифосфат (УДФ). В качестве веществ, предупреждающих развитие гипоксии, предложены предшественники УДФ - уридин и УМФ. На модели инфаркта миокарда крыс эти вещества значительно снижают зону инфаркта, нормализуют уровень АТФ, креатинфосфата и систем антиоксидантной защиты, уменьшают образование активных форм кислорода, а также нормализуют ритм сердца. Данные положительные эффекты уридина и УМФ блокируются предварительным введением ингибиторов митокАТФ, таких как глибенкламид, что подтверждает существенную роль этого канала в защите сердца от ишемии [35].

Новым перспективным направлением в коррекции гипоксии может стать изыскание лекарственных веществ, мишенью действия

для которых станет **митохондриальная мегапора (Mitochondrial Permeability Transition Pore mPTP)**. Митохондриальная мегапора – комплекс белков, так называемая проводящая пора, пронизывающая наружную и внутреннюю мембраны митохондрии и выполняющая ряд важнейших функций как в митохондрии, так и в клетке в целом. mPTP функционирует путём изменения конформации составляющих её белков. Кроме структурной и метаболической функции, мегапора выполняет также регуляторную функцию, непосредственно участвуя в реализации механизма апоптоза по митохондриальному пути, а также индуцируя апоптоз в определённых условиях (в частности, при окислительном стрессе). Открытие мегапоры регулируется различными факторами эндо- и экзогенного происхождения, способными как индуцировать, так и предотвращать открытие мегапоры [48].

Лекарства - регуляторы работы mPTP, вероятно, смогут помочь при лечении таких широко распространенных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и др.). Ученые надеются на то, что, влияя на конформацию белков митохондриальных мегапор, можно будет влиять на жизнь клеток и продолжительность жизни человека. Поскольку мегапора играет важную роль в запрограммированной смерти клетки, предполагается, что она может служить в качестве потенциальной мишени для действия противоопухолевых средств, которые могли бы вызывать гибель пролиферирующих раковых клеток [25].

В настоящее время доказано, что убихинон (коэнзим Q10) проявляет свойства ингибитора открывания митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии [36]. В экспериментах КоQ10 оказывал протекторное действие относительно кальций-индуцированного набухания митохондрий, причем эффект был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. В структуре самой поры содержатся убихинон-связывающие сайты, регулируемые дыхательной цепью митохондрий. Механизм протекторного действия КоQ10 может ещё заключаться в структурной перестройке компонентов-белков, входящих в состав митохондриальной поры. Таким образом, убихинон может использоваться в первую очередь как кофактор в дыхательной цепи, а

часть его может работать как ингибитор митохондриальной мегапоры [49].

Сегодня в свете проблемы гипоксии большое внимание уделяют специфическому белку – **гипоксией индуцированному фактору (HIF - 1 α)**, активность которого увеличивается при уменьшении напряжения кислорода в крови. Этот фактор играет главную роль в системном ответе на гипоксию. Синтезируется в основном почками, хотя в последнее время его образование показано и в других тканях, например, в нервной, где его экспрессия максимальна в нервных клетках [52].

HIF-1 α является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1, бета-субъединица которого экспрессируется постоянно, альфа же субъединица регулируется кислородом и она уникальна для кислородного пути. При нормальной концентрации кислорода происходит гидроксилирование аминокислотных остатков пролина свободно существующей молекулы HIF-1альфа в результате активности особого регуляторного фермента пролилгидроксилазы, который является молекулярным сенсором кислорода. Измененная таким образом субъединица HIF-1 α через ряд стадий подвергается протеасомной деградации. В состоянии гипоксии белковая молекула HIF-1альфа не гидроксилируется и остается стабильной. Субъединицы HIF-1альфа и HIF-1бета объединяются, и образовавшийся в результате этого белок HIF-1 направляется из цитоплазмы в ядро, где связывается с особыми последовательностями ДНК в генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией [16].

Известно, что увеличение уровня HIF-1 α приводит к повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к гипоксии и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), ферменты гликолиза (ген альдолазы А, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы). HIF-1 α синтезируется в реакциях, контролируемых такими сигнальными системами, как MAPK (mitogen activated proteinkinase - активируется на сигналы, способствующие пролиферации) и PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа - регуляторный белок, находящийся на пересечении различных сигнальных путей и контролирующей ключевые функции клетки, особое значение имеет в регуляции таких функций, как рост, выживаемость, старение, опухолевая трансформация). Активируются эти сигналь-

ные системы через рецептор тирозинкиназы, специфический сукцинат-зависимый рецептор GPR-91 и др. Агонистами рецепторов выступают тирозингидроксилаза, цитокины, факторы роста (например, инсулиноподобный фактор роста), сукцинат [18].

Правы те авторы, которые утверждают, что гипоксия является типовым патологическим процессом, сопровождающим и определяющим развитие многих патологических состояний. Она приводит к функциональным, а затем структурным изменениям в органах и тканях в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода. Сегодня это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия). Так, многие раковые опухоли включают области гипоксии. Внутриопухолевая гипоксия существенно ухудшает прогноз заболевания, поскольку в опухолевых тканях ангиогенез протекает очень интенсивно. Это, по-видимому, является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей. Кроме того, усиленный ангиогенез в опухоли способствует метастазированию её клеток, что в конечном счете увеличивает смертность среди таких пациентов [47].

Принципиальным механизмом адаптации раковых клеток к гипоксии является активация HIF-1 фактора. Выяснение роли фактора HIF-1 α открывает новые возможности не только в коррекции гипоксии, но и в лечении злокачественных новообразований. Поскольку с помощью лекарственных средств можно как стимулировать, так и угнетать продукцию HIF-1 α .

Сегодня, когда доказана роль гипоксии в развитии опухолей, исследователями всё больше обсуждается вопрос о значимости ингибиторов HIF-1 α в патогенетической терапии раковых опухолей [51]. Многие современные лекарственные средства так называемой целенаправленной или таргетной терапии блокируют функции HIF-1 альфа фактора и оказывают антиангиогенное действие. Например, трастузумаб (герцептин) и гефитиниб, цалфостин С (ингибитор протеинкиназы С), вортамнин (ингибитор PI3K), PD98095 (ингибитор MAPK), рапамицин (сиролимус, ингибитор FRAP/mTOR).

Разработаны способы стабилизации HIF-1 α путем изменения скорости его метаболизма по одному из возможных механизмов.

1. Уменьшение образования HIF-1 α . Выделяют ингибиторы образования этого белка на

этапе мРНК. Так действует олигонуклеотид под шифром EZN-2968, который снижает уровень HIF-1 альфа как *in vitro*, так и *in vivo*. В клинических исследованиях вещество показало свою эффективность, получены положительные результаты у пациентов с почечной карциномой с метастазами. Другим соединением, ингибирующим HIF-1 α РНК экспрессию, является аминифлавон. Второй подход - блокада синтеза HIF-1 альфа на рибосомах на матрице информационной РНК, т.е. блокада трансляции HIF-1 альфа. К препаратам с таким механизмом относят топотекан, его более активный и более удобный по фармакокинетическим характеристикам аналог под шифром EZN-2208. Угнетают образование HIF-1 α сердечные гликозиды, что открывает новые возможности старых препаратов. Обсуждается вопрос использования сердечных гликозидов в качестве противораковых средств. Проводятся экспериментальные и клинические испытания некоторых из них [54].

В качестве ещё одного возможно перспективного средства, ингибирующего избыточную экспрессию HIF-1 альфа при некоторых солидных опухолях, рассматривается препарат носкапин (наркотин – производное бензилизохинолина). Этот алкалоид опия применяется как противокашлевое средство. Экспериментальное изучение носкапина показало его антиангиогенное действие при глиомах (нейроэпителиальных опухолях) [50].

Отметим, что отечественными исследователями (Томск, НИИ кардиологии) показана роль опиоидной системы (а именно, мю- и дельта опиоидных рецепторов) в повышении устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии при адаптации к хронической нормобарической гипоксии. Предварительная блокада опиоидных рецепторов налтрексоном и другими более избирательными антагонистами опиоидных рецепторов предупреждала кардиопротекторный эффект адаптации [46].

2. Ускорение распада HIF-1 α . Усилить протеасомную деградацию HIF-1 α могут ингибиторы Hsp90 (белок теплового шока), например, препарат гелданамицин. Белок теплового шока 90 (Hsp90) участвует в укладке, активации и сборке белков, в том числе HIF-1 α . Связывание гелданамицина с Hsp90 нарушает взаимодействие Hsp90 с HIF-1 α , препятствуя его правильной укладке и подвергая разрушению, опосредуемому протеасомой. Эхиномицин и антрациклиновые антибиотики (доксорубин и дауноруби-

цин) угнетают транскрипционную активность HIF-1 альфа, блокируя его связывания с компонентами транскрипционного активного комплекса (HRE). Ингибитор транскрипционной активности HIF-1 альфа - бортезомиб. Данный препарат относится к ингибиторам протеасом. Угнетение активности протеасом ведет к такому типу накоплению HIF-1 α , как в случае нормоксии. Парадоксально, но при блокаде протеасом накопленный HIF-1 α транскрипционно неактивен.

В противовес патогенетической необходимости угнетения активности фактора HIF-1 альфа при раковых опухолях, в терапии ИБС значимую положительную роль может сыграть усиление активности данного фактора. Повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов через активацию HIF-1 α индуцирует образование новых кровеносных сосудов в области ишемии мозга и сердца, усиливая кровоток и кислородное обеспечение, тем самым уменьшая ишемию [52]. Поэтому поиск активаторов экспрессии HIF-1 альфа также актуален, как и изучение влияния известных препаратов-антигипоксантов на уровень этого информативного при гипоксии фактора.

Таким образом, проведенный анализ экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о том, что состояние гипоксии сопровождается и определяет развитие многих заболеваний, поскольку почти все они прямо или косвенно связаны с нарушением кислородного бюджета организма. Современ-

ный уровень знаний этих процессов позволяет выделять мишени, на которые можно воздействовать с помощью антигипоксантов. Неслучайно в клинической практике всё чаще используются препараты этой группы в составе комплексной фармакотерапии. Однако антигипоксанты относятся к препаратам с метаболическим типом действия, их эффект в большинстве клинических ситуаций развивается отсроченно. С их помощью невозможно полностью восстановить нарушенные метаболические процессы. Некоторые из препаратов (АТФ, цитохром С и др.) недостаточно эффективны в силу особенностей их фармакокинетики. Поэтому поиск эффективных антигипоксантов по-прежнему остается актуальной задачей фармакологии.

Сегодня обнаружены новые молекулярные и субмолекулярные мишени для действия антигипоксантов, что открывает новые возможности для фармакологической коррекции состояний гипоксии и ишемии. Актуальным является изучение влияния известных препаратов антигипоксантов на уровень HIF-1 α . Как можно теоретически предположить, многие препараты в зависимости от дозы, схемы применения могут по-разному влиять на этот фактор и проявлять собственно антигипоксические свойства, а могут, напротив, выступая в качестве гипоксантов, повышать резистентность организма к последующему гипоксическому воздействию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т.68, №5. – С. 72-78.
2. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии // Медицинский альманах. – 2009. – №4(9). – С. 193-197.
3. Андриянова И.Г., Сидорова Н.Д., Селиванов Е.А. Результаты клинического применения препарата Цитохрома С // Поликлиника. – 2011. – №1. – С. 39-41.
4. Балькова Л.А. Результаты и перспективы использования средств энерготропной терапии в педиатрии на примере L-карнитина // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т.4, №2. – С. 49-55.
5. Бизенкова М.Н. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции // Современные пробл. науки и образования. – 2008. – №6, Ч.2. – С. 13-16.
6. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейротропные эффекты и механизм действия // Фарматека. – 2009. – №6. – С. 35-38.
7. Воронина Т.А., Яснецов В.В. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – №4. – С. 2-7.
8. Горбачева О.С., Венедиктова Н.И., Миронова Г.Д. Изучение кинетики и регуляции цикла калия // Патогенез: мат. VI Росс. конф. с междунар. уч. «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». – М., 2011. – С.26-27
9. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №1 (87). – С. 49-55.
10. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Парфенов Э.А. с соавт. Антигипоксическая эффективность бис(N-ацетил-L-цистеинато) цинк(II) сульфат октагидрата в динамике острой нормобарической гипоксии // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2007. – Т.70, №5. – С. 47-52.
11. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб, ООО «Издательство Н-Л», 2004. – 368 с.

12. Зобнин Ю. В., Петрова А. Г., Провадо И. П. и др. Опыт применения цитофлавина при остром отравлении монооксидом углерода // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – №10. – С. 18-21.
 13. Качаева Е.В. Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал и его роль в адаптации организма к гипоксии // Дис. ...канд. биол. наук. – Пущино. – 2007. – 128 с.
 14. Климкина Е.И., Новиков В.Е., Лосенкова С.О., Пономарева А.О. Гепато- и гастропротекторные свойства гипоксена // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т.5, Приложение 2. – С. 98-100.
 15. Колчинская А.З., Абазова З.Х., Кумыков В.К., Хапуков Б.Х. Основные вехи развития науки о гипоксии // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – №2. – С. 52-54.
 16. Левина А.А., Макешова А.Б., Мамукова Ю.И. и др. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (НIF) и его значение в гомеостазе кислорода // Педиатрия. – 2009. – Т.87, №4. – С. 92-98.
 17. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Новиков В.Е. Биофармацевтические исследования in vitro трансдермальных пластырей с мексидолом // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2010. – №1. – С. 117-122.
 18. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – №1. – С. 3-19.
 19. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Чернобаева Г.Н., Цыбина Т.А. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – №10. – С. 388-392.
 20. Льянова Д.К., Слонова В.М., Галабуева А.И. и др. Антигипоксанты в патогенезе и терапии воспалительных заболеваний пародонта // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 15-17.
 21. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маклет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник РАМН. – 2007. – №2. – С. 25-34.
 22. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Пашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований // Кардиология. – 2010. – №6. – С. 34-38.
 23. Миронова Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // Патогенез: мат. VI Росс. конф. с междунар. уч. «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». – М., 2011. – С. 47.
 24. Миронова Г.Д., Шигаева М.И., Гриценко Е.Н. и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т.151, № 1. – С. 30-36.
 25. Мураков С.В., Воспелников Н.Д. Митохондриальные мегаторы в жизни клетки // Вопросы биолог., мед. и фармацевтической химии. – 2006. – №2. – С. 44-50.
 26. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний // Медицина неотложных состояний. – 2009. – №3-4. – С.22-23.
 27. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Фармакология гипоксии. – Смоленск: СГМА, 2007. –130 с.
 28. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. – Смоленск-СПб.: Элби-СПб, 2008. – 176 с.
 29. Новиков В.Е., Новиков А.С., Крюкова Н.О. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2010. – № 5. – С. 15-18.
 30. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть I). – СПб: "ФАРМиндекс-Практик". – 2004. – № 6. – С. 30-39.
 31. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II) // СПб.: "ФАРМиндекс-Практик". – 2005. – № 7. – С. 48-63.
 32. Парфенов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации // Дис... докт. хим. наук в форме научного доклада. – М., 2000. – 48 с.
 33. Парфенов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты как средства самозащиты животных организмов // Мат. пятой нац. конф. «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». – Смоленск: ФГУ «Смоленский ЦНТИ», 2007. – С. 125-127.
 34. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Ред. Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков. – М.; Воронеж: Изд-во «Истоки», 2004. – 590 с.
 35. Родионова О.М. Сравнительная характеристика кардиотропных эффектов уридина и уридиновых нуклеотидов // Дис. ...канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 153 с.
 36. Сагач В.Ф., Вавилова Г.Л., Рудык Е.В. и др. Коэнзим Q10 — ингибитор митохондриальной поры // Акт. проблемы транспортной медицины. – 2009. – №1 (15). – С. 63-71.
 37. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – №2. – С. 40-47.
 38. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е. Мексидол в комплексном лечении хронического генерализованного парадонтита // Психофармакология и биологическая наркология. – 2002. – №3-4. – С. 459-460.
 39. Шабанов П.Д. Нейропротектор метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования // Consilium-medicum. – 2010. – №2. – С. 140-144.
 40. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / ред. А.Б. Белевитин. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 912 с.
 41. Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике // Русский мед. журнал. – 2004. – Т.12, №2. – С. 112-114.
 42. Шилов А.М., Осия А.О. Антигипоксанты и антиоксиданты с метаболическим действием (триметазидин) при ишемической миокардиопатии // Русский мед. журнал. – 2010. – №10. – С. 663-667.
 43. Шпектор В.А. Гипоксия глазами клинициста // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – №4. – С. 82-87.
 44. Шпектор В.А. Гипоксия глазами клинициста // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №1. – С. 12-15.
 45. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н., Афанасьева Г.А. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи соврем. естествознания. – 2006. – №5. – С.18-25.
-

46. Цибульников С.Ю. Исследование рецепторной природы опиоидергического компонента кардиопротекторного эффекта адаптации к хронической нормобарической гипоксии // Патогенез: мат. VI Росс. конф. с междунар. уч. «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». – М., 2011. – С. 69.
 47. Gregg L. Semenza. Evaluation of HIF-1 inhibitors as anticancer agents // *DrugDiscovToday*. – 2007. – 12(19-20). – P.853-859.
 48. Halestrap, A. P. What is the mitochondrial permeability transition pore // *J. Mol. Cell Cardiol*. – 2009. – V.46, №6. – P. 821-831.
 49. Li G, Zou LY, Cao CM, Yang ES. Coenzyme Q10 protects SHSY5Y neuronal cells from beta amyloid toxicity and oxygen/glucose deprivation by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore // *Biofactors*. –2005. – V.25, № 1/4. – P. 97-107.
 50. Newcomb EW, Lukyanov Y, Schnee T etc. Noscipine inhibits hypoxia-mediated HIF-1alpha expression and angiogenesis in vitro: a novel function for an old drug // *Int. J. Oncol*. – 2006. – V.28, №5. – P. 1121-1130.
 51. Onnis B., Rapisarda A, Melillo Development of HIF-1 Inhibitors for cancer therapy // *J. Cell Mol. Med*. – 2009. –13(9A). – P. 2780-2786.
 52. QingdongKe and Max Costa Hypoxia-Inducible Factor -1 // *Molecular pharmacology* . –2006. – V.70, №5. – P. 1469-1480.
 53. Young A.J., Johnson S., Steffens D.C., Doraiswamy P.M. Coenzyme q10: a review of its promise as a neuroprotectant // *CNS Spectr*. – 2007. – V.12. №1. – P. 62-68.
 54. Zhang Huafeng, Qian David Z., Tan Yee Sun etc. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 synthesis and block tumor growth // *PNAS*. – 2008. – V.105, №50. – P. 19579-19586.
-

Гипоксия: стратегия фармакологической регуляции

Р. А. Ахундов

Азербайджанский Медицинский Университет,
г. Баку, Азербайджанская Республика

Гипоксия была описана еще в древности: во время высокогорных военных переходов Кира (530 г. до н.э.), в наблюдениях Эмпедокла (480 г. до н.э.), в походах Александра Македонского (356-323 до н.э.). Свидетельства опасного для здоровья человека действия дефицита кислорода оставлены и в документах более позднего времени: в описаниях путешествия Марко Поло через Тянь-Шань, кругосветных переходов Магеллана, Дарвина, Прежевальского и др. В дальнейшем, появление техногенного воздухоплавания, авиации, космических полетов, завоевание морских глубин, шахтные работы и другие выдвинули проблему гипоксии в разряд весьма актуальных. Такими исследователями, как Гук, братья Монгольфье, Гумбольдт, Торичелли, Паскаль, Бойль, Ферье и др., доказали, что симптомы дефицита кислорода (в виде воздушной или горной болезни, *mountain sickness*, *malheur de montagne*) приводят к преходящим или необратимым изменениям в состоянии и поведении человека (25).

Изменения экологии, накопление токсических продуктов в биосфере и, как следствие, снижение количества кислорода в глобальном масштабе (18-19% против 21%) создало условия для повсеместной гипоксии. В итоге происходит снижение доставки кислорода к тканям до уровня, недостаточного для аэробных реакций образования энергии. Кислородная недостаточность, наблюдаемая при различных патологических состояниях, не только осложняет течение болезни, но нередко определяет её исход. Ответная реакция адаптированного организма при гипоксии включает комплекс приспособительных реакций, способствующих устранению специфических нарушений типа одышки и учащения сердцебиения. Различают срочные компенсаторные механизмы, направленные на предотвращение развития и восстановление последствий острой гипоксии в ближайший период, и долгосрочные механизмы адаптации, обеспечивающие увеличение резистентности организма к гипоксии (37).

Проблема фармакологической коррекции гипоксических состояний сегодня относится к числу приоритетных. Ее развитие связано с име-

нами таких фармакологов, как В.В.Закусов, А.В. Вальдман, С.Б.Середенин, Л.Д.Лукьянова, Т.А. Воронина, Ю.М.Виноградов, А.И.Арчаков и др. Именно этой школой для обозначения средств защиты от гипоксических повреждений и был предложен термин "антигипоксанты".

В настоящее время накоплен значительный банк данных о механизмах биоэнергетической гипоксии, позволивший создать различные классификации гипоксических проявлений (29, 30, 31).

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ. Патологическая гипоксия возникает при снижении кислорода в окружающей среде, нарушении функции дыхания, сердечно - сосудистой системы, при ослаблении транспортной функции крови, воздействии ядов клеточной цепи и др. Каждый из этих факторов, в той или иной форме, снижает или прекращает доставку кислорода в клетку и, как следствие, нарушает процессы биоэнергетического дыхания.

Различают 3 стадии этого процесса: 1) компенсаторную, активирующую ферментный комплекс (усиливаются окислительные процессы на субстратном, НАДН-оксидазном и сукцинатоксидазном уровне); 2) декомпенсированную фазу, включающую инактивацию электронотранспортной функции цитохромов: при этом снижается содержание АТФ и активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ). На уровне организма эта стадия начинается при снижении уровня кислорода в окружающей среде ниже 10% и 3) терминальную стадию, при почти полном отсутствии кислорода, вследствие инактивации цитохромоксидазы вплоть до аноксического состояния.

Таким образом, биоэнергетическая гипоксия - это сложный, фазный процесс, развивающийся при различных формах кислородной недостаточности. В его основе лежат последовательные изменения свойств митохондриальных ферментных комплексов, приводящие к нарушениям энергосинтезирующей функции дыхательной цепи, которая начинается на субстратном уровне и распространяется к терминальному ее участку (32, 43).

КОРРЕКЦИЯ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПОКСИИ. Воздействие на вызванные гипоксией нарушения базируется на представлениях об описанных механизмах. Из этого следует, что восстановление функции дыхательной цепи на ранних стадиях гипоксии должно включать либо восстановление функции ее НАД-зависимого участка, либо активацию альтернативных НАДН-оксидазному пути компенсаторных метаболических потоков, обеспечивающих поступление электронов на цитохромный участок и поддерживающих, тем самым, его способность к образованию энергии.

На этой стадии гипоксии требуется рациональная фармакотерапия, которая должна ориентироваться на уменьшение метаболических сдвигов, возникших в результате нарушения компенсаторных механизмов организма. Исходя из направленности различают 2 большие группы антигипоксантов: 1) коррегирующих работу систем транспорта кислорода к тканям и 2) коррегирующих метаболические нарушения, развивающиеся в условиях гипоксии (антигипоксантами метаболического типа). Средства, действие которых связано с непосредственной коррекцией нарушений функции дыхательной цепи при гипоксии, на восстановление активности различных ее ферментных комплексов обозначают как "антигипоксантами энергизирующего действия".

Как следует из системы нарушений энергетического аппарата при гипоксии, способы восстановления функции дыхательной цепи должны различаться на разных стадиях гипоксии. На ранней, компенсированной стадии коррекция должна быть направлена либо на восстановление электронтранспортной функции митохондриального ферментного комплекса дыхательной цепи, либо на активацию альтернативных НАД-оксидазному пути компенсаторных метаболических потоков.

Коррекция нарушений электронтранспортной функции митохондриального ферментного комплекса достигается с помощью веществ, способных шунтировать перенос электронов на участке НАДН - Коэнзим Q (CoQ), т.е. обладающих донорно-акцепторными свойствами.

Другой подход восстановления функции дыхательной цепи на ранних стадиях гипоксии - это использование средств, усиливающих альтернативные НАДН-оксидазному пути окисления, компенсаторные метаболические пути образования АТФ. Одним из них является сукцинат-оксидазное окисление. Однако, введение с этой целью экзогенной янтарной кислоты малоэффективно в силу ее плохой проницаемости через биологические мембраны. Активация сукцинат-оксидазного окисления при гипоксии достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы: путем активации ферментных реак-

ций, связанных с эндогенным образованием сукцината, либо через введение его предшественников, которые метаболизируются в этих реакциях.

Неадекватное снабжение тканей и органов кислородом обязательно сопровождается нарушениями функции митохондриальных ферментных комплексов, что в конечном счете приводит к подавлению аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток. Таким образом, дыхательная цепь в условиях снижения доставки кислорода к клеткам вовлекается в процесс как единая функционально-метаболическая система, выполняя, тем самым, роль регулятора и модулятора потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям (13). Следует, однако иметь в виду, что причиной митохондриальных нарушений (биоэнергетической гипоксии) могут быть не только дефицит кислорода, но и токсические эффекты различных веществ экзогенного и эндогенного происхождения, называемыми "ядами дыхательной цепи".

Этот феномен был известен давно. Раньше под тканевой гипоксией подразумевали только специфическое ингибирование цитохромоксидазы такими ядами, как цианины, азид, СО, которые подавляют процесс переноса электронов на терминальном участке дыхательной цепи благодаря потере способности фермента взаимодействовать с кислородом. Такая форма гипоксии называется также гистотоксической или цитотоксической. Однако, известно, что подавление переноса электронов различными токсическими веществами экзогенной или эндогенной природы может происходить в любом участке дыхательной цепи (24). Не исключено, что токсические метаболиты эндогенного происхождения, образующиеся при патологии, выполняют роль таких "внутриклеточных ядов" и могут трансформировать функцию митохондриальных ферментов, способствуя развитию различных форм гистотоксической гипоксии. Парадоксально, что эти нарушения могут происходить не только при снижении, но и при избыточном увеличении содержания кислорода в окружающей среде, например при гипероксии, при физических перегрузках, лучевой болезни и т.п. (23).

Митохондриальные нарушения, возникающие при гипоксии, коррелируют с фазными изменениями в содержании различных компонентов адениннуклеотидного пула (АТФ, АДФ, АМФ). Показано, что для первой стадии характерно лишь относительно небольшое снижение содержания АТФ. Оно сопровождается увеличением внутриклеточного уровня АТФ и соответственно уменьшением отношения АТФ/АДФ. На дальнейшей стадии биоэнергетической гипоксии, когда содержание АТФ линейно снижается, соот-

ношение АТФ/АМФ становится минимальным и происходит снижение суммы адениннуклеотидов и значений энергетического заряда (30).

Нельзя не учитывать еще один подход - нефармакологический. Речь идет об увеличении резистентности организма к гипоксии с помощью адаптации. Длительная периодическая и, особенно, прерывистая адаптация к гипоксии приводят к перестройке энергетического обмена таким образом, что не только восстанавливается окислительная способность НАД-зависимого пути, но и изменяются кинетические свойства ферментов дыхательной цепи, особенно митохондриального ферментного комплекса. Это является механизмом увеличения резистентности дыхательной цепи в условиях сниженного содержания кислорода. Таким образом, в механизмах адаптации к гипоксии ключевую роль играет энергетический обмен.

В процессе длительной адаптации вклад НАДН-оксидазного окисления в процесс аэробного образования энергии увеличивается так же, как и способность фермента окислять CoQ. Одновременно происходят и изменения кинетических характеристик цитохромоксидазы. Все это препятствует инактивации этих ферментов при гипоксии. Таким образом, адаптация является высокоэффективным способом увеличения резистентности клетки и организма к кислородной недостаточности и находит все большее применение в медицине (26).

ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ. Применение современных антигипоксантов должно обеспечить как минимум коррекцию энергетического обмена и стабилизацию клеточных и субклеточных мембран. Эффективность этих лекарственных средств может реализоваться посредством влияния на основные патогенетические звенья гипоксии: путем снижения потребности тканей в кислороде и энергии, блокированием кальциевых каналов, ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты и ПОЛ.

В этом плане многим требованиям отвечает один из первых препаратов с высокой антигипоксической активностью - гутимин. Метаболические эффекты, реализуемые гутимином при гипоксии обусловлены его способностью активизировать гликолиз, не увеличивая при этом потребление кислорода и улучшением функционирования митохондриальной электрон-транспортной цепи дыхания, что поддерживает сопряженность окисления и фосфорилирования. Кроме того, гутимин повышает в тканях содержание цАМФ, являющегося эндогенным протектором гипоксии (36).

Доказаны регулирующая роль никотинамидных коферментов в условиях гипоксии и возможность фармакологической коррекции их содержания в тканях организма. Ограничение НАД-

зависимого окисления при гипоксии способствует снижению скорости превращений субстратов в цикле Кребса, повышению отношения лактат/пируват, развитию метаболического ацидоза. Устранение же "перевосстановленности" клетки и блока электронтранспортной функции дыхательной цепи на НАД-зависимом ее участке достигается, в первую очередь, веществами с донорно-акцепторными свойствами и, конкретно, никотинамидом или его аналогами, которые способны шунтировать перенос электронов на участке НАДН-CoQ. Никотинамид обладает способностью усиливать биосинтез НАД - коферментов и стимулировать образование АТФ (40). Такими же свойствами обладают его электронно-структурные аналоги, синтезированные методами моделирования и конструирования молекулы никотинамида с помощью введения различных фармакофоров в разные позиции пиридинового цикла (21).

Собственными исследованиями установлено, что никотинамид в дозах 500-1000 мг/кг обладает защитными свойствами при острых гипоксиях разного генеза. Так, на модели гипобарической гипоксии он в 2 и более раз увеличивает выживаемость животных в барокамере. Антигипоксическую активность он проявлял и при нормобарической и метгемоглобиновой (гемической) гипоксии. Еще большей активностью обладали его аналоги никоморфолин и мексидол, причем их действие проявлялось в меньших дозах (10-100 мг/кг). Их защитный эффект выражался как в удлинении средней продолжительности жизни животных в условиях острого дефицита кислорода (выживаемость достигала 400-600%), так и в возрастании процента выживших животных после 30 мин экспозиции, который составил 20-50% (10). Антигипоксические эффекты мексидола связаны с его сукцинатсодержащим энергетическим субстратом (15). Они усиливаются именно благодаря наличию у него антиоксидантных свойств (2).

Роль сукцината, как антиокислителя, соизмерима с эффектом синтетического антиоксиданта ионола. Препарат обладает способностью модифицировать фосфолипиды, обеспечивая их ресинтез и снижает выход калия из митохондрий. Сукцинат, входящий в состав мексидола участвует в регуляции обмена кальция, обладает катехоламиниметическими, антитератогенными, гепатопротекторными и антихолестериногенными свойствами (27). Действие мексидола проявлялось на организменном уровне при самых разных формах гипоксии, но особенно, в условиях гипобарической гипоксии, когда препарат снижал потери АТФ в тканях в условиях кислородной недостаточности, а также нормализовал процессы окислительного фосфорилирования, т.е. оказывал прямое энергетизирующее

действие. При этом, эффекты мексидола были тканеспецифичными и более выраженными в тех клетках, в которых потенциальная возможность для активации сукцинатоксидазного пути была больше (мозг и сердце высокорезистентных животных).

Учитывая, что один из ярких представителей группы ноотропов - пирацетам, наравне с антиамнестической активностью, обладает ярко выраженным противогипоксическим действием на различных моделях гипоксии, значительное внимание уделено его антигипоксическому эффекту. Будучи циклическим производным ГАМК, он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, который не проходим для ГАМК, но при этом не оказывает ГАМК-подобного действия. Обладая высоким тропизмом к мозговой ткани, он изменяет ее метаболизм, повышает утилизацию глюкозы, увеличивает скорость оборота АТФ и РНК, способствует синтезу фосфолипидов (14).

Регулируя энергетические процессы, пирацетам повышает устойчивость тканей мозга при гипоксии и токсических воздействиях. Он оказывает благоприятное действие на структуру нейронов, в частности на клеточную и ядерную оболочки, рибосомальный аппарат (усиливает синтез ядерной РНК в головном мозге), структуру митохондрий и лизосом. Важно, что при этом, быстро восстанавливается дыхательная активность митохондрий, что обеспечивает адекватное энергетическое снабжение нейронов - не возникает условия для аутолизиса (39). Таким образом, пирацетам повышает устойчивость клеток мозга к различным неблагоприятным воздействиям, активизирует пластические процессы нервной клетки и оказывает положительное влияние на высшую интегративную функцию головного мозга, т.е. действует по принципу повышения "активной" резистентности (35).

Протекторное действие, при гипоксии, токоферолов и, в частности, витамина Е доказано в ряде исследований (45, 47). Это действие связывают со стабилизацией свободно-радикальных процессов и перекисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов мембран. Препарат участвует в тушении свободных радикалов, выступая в роли фенольного ингибитора цепных свободнорадикальных реакций и наиболее эффективен на начальном этапе реперфузии (49). Витамин Е предупреждает гипоксическую депрессию супероксиддисмутазы и каталазы. Вместе с тем, как акцептор электронов и H^+ препарат способен нормализовать соотношение НАД и НАДН, которое при гипоксии сдвинуто в сторону повышения восстановленных форм никотинамидных коферментов.

Учитывая важную роль ионов кальция в патогенезе гипоксического синдрома, особое вни-

мание привлекает группа блокаторов кальциевых каналов, способных изменить поток кальция через плазматические мембраны (43). Многообразие фармакологических эффектов, проявляемых этой группой лекарственных средств обеспечивает 100% выживаемость животных при профилактическом применении в условиях острой гипоксии. Установлено, что эти препараты увеличивают соотношение простаглицлин/тромбоксан, что реализуется в антиагрегантном, сосудорасширяющем и мембранопротекторном действии.

С одной стороны, являясь ингибиторами фосфодиэстеразы цАМФ, они улучшают метаболизм цАМФ - известного протектора при гипоксическом синдроме. С другой стороны, изменяя ток кальция через плазматические мембраны, предупреждают выход кальция из клеточного депо и развитие, так называемого, "кальциевого дефицита" в условиях гипоксии. Немаловажное значение в реализации фармакологической активности этих препаратов при гипоксии, имеют и их антиоксидантные и антирадикальные свойства. Интегральный эффект блокаторов ионов кальция сводится к снижению концентрации свободного кальция в цитоплазме клетки, стимуляции энергетического метаболизма, устранению ацидоза, а также снижению активности кальмодулин-зависимых реакций и степени ПОЛ в условиях гипоксии.

Коррекция нарушений электротранспортной функции митохондриального ферментного комплекса достигается с помощью веществ, шунтирующих перенос электронов на участке НАДН- CoQ , т.е. обладающих донорно-акцепторными свойствами. Такими свойствами обладают многие производные хинонов. Показано, что витамин К₃ обладает выраженной антигипоксической активностью, особенно, в тканях с преобладанием НАД-зависимого пути окисления (мозг, миокард низкоустойчивых к гипоксии крыс). На ранних стадиях гипоксии препарат способствует восстановлению дыхания, силы сердечных сокращений, увеличению в миокарде содержания АТФ, восстановлению импульсной активности нейронов (18). Специфичность эффектов витамина К₃, связанных с восстановлением переноса электронов на участие НАДН- CoQ , доказывается его окисляющим действием на пиридиннуклеотиды и флавопротеиды, восстановлением НАДН-оксидазной активности (31).

В последние годы в качестве антигипоксантов используются и флавоноидсодержащие растительные продукты. В молекулах флавоноидов имеются хинонные структуры, придающие им окислительно-восстановительные свойства и способность переносить электроны дегидрогеназ и пиридиннуклеотидов на убихион. Наряду с

этим флавоноиды являются антиоксидантами. Главное же преимущество их перед синтетическими хинонами - их малая токсичность. Так, рибофлавин - структурный аналог простетической части флавонопротеидов, содержащих в качестве коэнзима флавиномононуклеотид (38). Изучено влияние кверцетина, витамина Р (рутина) и других флавоноидов на состояние жизненно-важных функций организма в условиях гипоксии. Антигипоксическое действие флавоноидов, скорее всего, связано с их антиоксидантными свойствами, что реализуется в стабилизации липидного матрикса мембран и восстановлении активности клетки (22).

На поздних стадиях гипоксии, когда появляются нарушения переноса электронов на цитохромном участке дыхательной цепи (а также, активация ПОЛ, нарушение проницаемости внешней и внутренней мембран митохондрий, увеличение ионной и протонной проводимости и утечка CoQ и цитохрома С), коррекция энергосинтезирующей функции проводится с помощью экзогенных CoQ (убихинона) и цитохрома С.

Убихинон-10 (его синтетическая форма - убинон) известен как перспективное кардиотоническое средство для лечения ИБС. При экзогенном его введении он транспортируется к мембранам митохондрий и стабилизирует их. В результате происходит восстановление активности сукцинат- CoQ -оксидоредуктазы и НАДН- CoQ -оксидоредуктазы, нормализация уровня АТФ, лактата, креатинфосфата, перекисей липидов, восстановление уровня K^+ в клетках, активация "K-Na насоса", снижение сократительной активности миокарда (17). Действие CoQ специфично, так как витамины сходного строения (ретинол, токоферол и др.) не предотвращают угнетения сукцинатаксидазного окисления (19). Цитохром С также применяется в качестве антигипоксического средства при различных формах тяжелой гипоксии и ишемии. Однако, в этих случаях он действует как антиоксидант, играя роль челночного скэвенджера свободных радикалов и нормализуя благодаря этому редокс-потенциал клетки (13).

Большое число исследований посвящено изучению антигипоксических свойств агонистов и блокаторов различных рецепторов в условиях гипоксии. Показано, что стимуляция альфа1-адренорецепторов мезатоном не увеличивает устойчивости к гипоксии, но селективный агонист альфа2-адренорецепторов клофелин защищает мышечную ткань от гипоксии. Предполагают, что именно антикалоригенный эффект адреномиметиков приводит к уменьшению потребности тканей в кислороде и в результате определяет их антигипоксическое действие (50).

Известны антигипоксические свойства ангиотензинконвертирующего фермента, в част-

ности каптоприла в качестве протектора гипоксии. При его введении постишемическая концентрация глюкозы в тканях возрастает, а тиоловые ингибиторы данного фермента способны взаимодействовать со свободными радикалами, либо связывать ионы металлов переменной валентности, предупреждая разветвление цепи свободно-радикального окисления (49).

Об антилипооксигеназных свойствах, как одном из обязательных условий высокой антигипоксической активности лекарственных средств уже упоминалось для биофлавоноидов кверцетина и блокаторов кальциевых каналов. Два новых антагониста лейкотриеновых рецепторов и ингибиторов фосфолипазы А2 предотвращают развитие гипоксии при бронхообструкции и могут применяться как высокоэффективные средства фармакотерапии острых ишемических состояний (44).

В настоящее время идет активный поиск регуляторов функции пируватдегидрогеназного и альфа-кетоглутаратдегидрогеназного комплексов, а также корректоров цикла Кребса. Показано, что тиамин и липоевая кислота, являющиеся коферментами субъединиц E1 и E2 пируватдегидрогеназного комплекса, катализирующего декарбоксилирование пирувата, восстанавливают его активность и, тем самым, способность НАДН окисляться в дыхательной цепи (23). Такими же свойствами обладает дихлорацетат. Для устранения нарушений карбоксилирования пирувата, процесса, имеющего особое значение в миокарде и скелетных мышцах, применяется биотин, кофермент ряда карбоксилаз, в частности, пируваткарбоксилазы.

Имеется большая группа антигипоксантов, мишенями которых служат разные метаболические процессы лишь опосредованно связанные с энергетическим обменом. Подавление или активация этих процессов в условиях гипоксии, тем не менее, могут положительно влиять на энергетику клетки, что и обуславливает их антигипоксическое действие. Такие вещества называются антигипоксантами непрямого энергезирующего действия. Примером может служить широко используемый антиангинальный препарат предуктал. Он является ингибитором бета-окисления жирных кислот, благодаря чему при ишемии происходят переориентация метаболических потоков в сердце и усиление использования углеводов в аэробном гликолизе. В результате оптимизируется выработка энергии в митохондриях (45). Сходными свойствами обладает антигипоксическое средство милдронат: подавляя окисление карнитина, он способствует интенсификации гликолиза. Кроме того, блокада карнитинзависимого окисления жирных кислот предотвращает образование детергентных метаболитов, вызывающих повреждение клеточных мемб-

ран при гипоксии. Однако у этого препарата есть и другой механизм: он оказывает нормализующее влияние на активность высших симпатических центров (28).

Определенный вклад в развитие представлений о гипоксии и внедрение новых антигипоксантов вносит азербайджанская школа, которая на протяжении десятка лет интенсивно разрабатывает оригинальную концепцию участия оксипиридинов и пирролпиридинов в регуляции и адаптации организма при остром и хроническом дефиците кислорода. В престижных фармакологических справочниках нашли своё отражение новые оригинальные антигипоксанты (эмоксипин, мексидол, никоморфолин, нооглутин), в разработке которых принимали участие азербайджанские ученые (2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Запатентованы новые национальные приоритеты, например: карбоэтилметилпирролы и метилпирролэтилпирролидоны (16, 34) потенциальные вещества для регуляции адаптации и коррекции гипоксического состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абышев А.З., Агаев Э.М., Семёнов Е.В. Антагонисты кальция. Баку, 2002. 2. Алиев А.Н. и др. - В кн.: Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М., 1990 с.54. 3. Архипенко Ю.В. - В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы конф.). М., 1997, с.7. 4. Архипенко Ю.В. Гипоксия и реоксигенация: плюсы и минусы активации кислорода. - Там же, 1999 с.6. 5. Ахундов Р.А. и др. - В кн.: Мат-лы 2-й Республ. биохим. конф. Баку, 1993, с.46. 6. Ахундов Р.А. и др. - В кн.: Мат-лы, юбилейн. конф. Азерб. мед. ун-в. Баку, 2000, с.115. 7. Ахундов Р.А. - Vita Med.J., 2000, N.3-4, с.13. 8. Ахундов Р.А. и др. - В кн.: Мат-лы 8-го Российск. конгр.: Человек и лекарство. М., 2001, с.542. 9. Ахундов Р.А., Искендерова З.Ш. - Азерб. фарм. Ж., 2001, N.1-2, с.53. 10. Ахундов Р.А. и др. - В кн.: Мат-лы 6-й Междунар. научной конфер.: Здоровье семьи - XXI век. Дубай (ОАЭ), 2002, с.19. 11. Ахундов Р.А. и др. Устройство для моделирования острой гипоксии у мелких лабораторных животных (барокамера). Рац. предлож. Удост. N.138, Азерб. мед. институт (1986). 12. Ахундов Р.А. и др. - Vita Med.J., 2002, N1-2, с.36. 13. Васин М.В., Королева Л.В. Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики, М., 1999, с.19. 14. Воронина Т.А. и др. - В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы 3-й Всероссийск. конф.). М., 2002, с.32. 15. Воронина Т.А. - В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989, с.118. 16. Гаджилы Р.А. и др. - Решение о выдаче патента Азербайджанской Республики за N.2002-00-49. 17. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда М., 1993. 18. Грек О.Р. и др. - В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы Всеросс. конф.). М., 1997, с.31. 19. Дудаев В.А., Бородкин В.В. - Кардиология, 1999, N.1, с.48. 20. Дударев В.П. Роль гемоглобина в механизмах адаптации к гипоксии и гипероксии. Киев. Науково Думка, 1979. 21. Ибрагимов И.И. и др. Авторск. свид-во СССР, 1980, N.754823 (ДСП). 22. Иванов Л.В. и др. - Хим.-фарм. Ж., 1992, N.2, с.20. 23. Казанцева Л.З. и др. Критерии дифференциальной диагностики наследственных нарушений нервно-психического развития, обусловленных патологией митохондрий. М., 1999, с.16. 24. Колесова Г.М. - В кн.: Митохондрии. М., 1998, с.78. 25. Колчинская А.З. и др. Кислородная недостаточность, деструктивное и конструктивное действие. Нальчик, 1999. 26. Колчинская А.З. Кислород, физическое состояние, работоспособность. Киев: Наукова Думка, 1991. 27. Кондрашова М.Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в клетках как механизм адаптации к гипоксии. М., 1999. 28. Логунова Л.В. - В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы Всеросс. конф.). М., 1997, с.73. 29. Лукьянова Л.Д. - Вестн. Росс. АМН, N.1, 1999, с.18. 30. Лукьянова Л.Д. - Булл. Экспер. биол. мед., 1997, N.9, с.244. 31. Лукьянова Л.Д. и др. - В кн.: Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. М., 1999, с.139. 32. Лукьянова Л.Д. - Перфторорганические соединения в биологии и медицине. (Мат-лы конф.). Пушкино, 2001, с.56. 33. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. - Экспер. и клинич. фармакол., 1998, N.4, с.72. 34. Мамедов Я.Д. и др. Патент Азерб. Респуб., 1999, N. J990195. 35. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2001. 36. Пастушенков Л.В. - В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989 с.118. 37. Сиротинин Н.Н. Патологическая физиология экстремальных состояний. М.: Медицина, 1973. 38. Хазанов В.А. - В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989, с.71. 39. Харкевич Д.А. Фармакология. М., 2001, с.650. 40. Чекман И.С. - В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989, с.93. 41. Чернобаева Г.Н. и др. - В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы конф.). М., 1997, с.132. 42. Kagan V. et al. - Biochem. And biophys. res. commun., 1990, N3, p.851. 43. Lehmann C., Luther V. - Acta physiol. Scand., 1992, v.60, p.8. 44. Levitt M., Lefer A. - Meth. and Find. Exp. Dan. Clin. Pharmacol., 1987, N5, p.269. 45. Lukjynova L. - In: Adaptation biology and medicine. Ed. B.Sharma et al. New Delhi., 1996, v.1, p. 263. 46. Meerson F. Hypoxia. Med.LDT, 1993. 47. Singh B. et al. - J.Amer. Coil. CardioL, 1996, v.27S, p.934. 48. Tosattis S. et al. - Acta Anaesthesiol. Stal, 1992, N2S, p.99. 49. Wemer C. et al. - Anesthesiology, 1990, N.3, p.377. 50. Yamamoto M., Shimizu M. - Arch. Pharmacodyn. et ther., 1987, N2, p.272.

SUMMARY

Hypoxia: strategy of pharmacological regulation *R.Akhundov*

The review is dedicated to the problem of hypoxia and its drug correction. The author describes main physiological and biochemical mechanisms of hypoxia development and discusses several types of medicines with antihypoxic activity.

Поступила 05.02.2003

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

КОСТИН В.И., ШАНГИНА О.А. *, ШЕЛИХОВ В.Г.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление. Чаще всего под препаратами «метаболического действия» подразумевают средства, влияющие на кислородозависимые процессы, улучшающие энергетический метаболизм клетки, т.е. повышающие устойчивость тканей к гипоксии и ишемии. Особенно широко подобные препараты пытаются использовать в кардиологии.

Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в настоящее время является одним из наиболее обсуждаемых. Наибольший интерес вызывает использование компонентов дыхательной цепи, пуриновых нуклеозидов, креатинфосфата, препаратов, влияющих на окисление глюкозы и свободных жирных кислот в цикле Кребса.

В данном обзоре была предпринята попытка оценить наиболее популярные препараты этой группы (аденозинтрифосфат (АТФ), аденозин-5-монофосфат, креатинфосфат, коэнзим Q10, цитохром С, аденозин, глюкозо-инсулино-кальциевая смесь, L-карнитин, милдронат, триметазидин), широко представленные на фармацевтическом рынке, с позиций теоретической обоснованности их применения и клинической эффективности.

Несмотря на большое количество доклинических и клинических исследований, вопрос о целесообразности их использования остается нерешенным. С одной стороны, имеется мно-

го неясностей в вопросах теоретического обоснования механизма их терапевтического действия, а с другой – целый ряд лекарственных средств, отнесенных к этой группе, не продемонстрировал ожидаемых результатов в клинических условиях. Из всех препаратов подобного типа только триметазидин был включен в европейские и российские рекомендации по лечению стабильной стенокардии как препарат второй линии. Проблема заключается в том, что в большинстве клинических исследований оценка терапевтической эффективности этих препаратов проводилась только по так называемым суррогатным конечным точкам. Тем не менее препараты этой группы активно рекламируются и достаточно широко применяются в практической деятельности. Однако до сих пор ни один препарат из этой группы не имеет убедительной доказательной базы характера его влияния на прогноз пациентов (смертность и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события). Для получения этих доказательств необходимо дальнейшее их изучение в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: метаболическая терапия, кардиология, стенокардия, клинические исследования, эффективность.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Костин В.И., Шангина О.А., Шелихов В.Г. Метаболическая терапия в кардиологии с позиции доказательной медицины. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 60-68. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

*Корреспонденцию адресовать:

Шангина Ольга Анатольевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: shangina@yandex.ru
© Шангина О.А. и др.

REVIEW ARTICLES

METABOLIC THERAPY IN CARDIOLOGY FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

VLADIMIR I. KOSTIN, OLGA A. SHANGINA **, VALENTIN G. SHELIKHOV

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Over the past few decades, various applications of the metabolic drugs have been extensively tested. Most of them affect oxygen-dependent processes, improving cellular metabolism and increasing tissue resistance to hypoxia and ischemia. The most promising candidates include components of the respiratory chain, purine nucleosides, and creatine phosphate which affect glucose oxidation and fatty acid metabolism in the Krebs cycle. This review critically evaluates the most popular drugs of this group (adenosine triphosphate, adenosine-5-monophosphate, creatine phosphate, coenzyme Q10, cytochrome C, adenosine, glucose-insulin-potassium solution, L-carnitine, mildronate, and trimetazidine), which are widely represented on the pharmaceutical market. Of all metabolic drugs, only trimetazidine was included in

the European and Russian recommendations for the second-line treatment of stable angina. In most clinical studies, the therapeutic efficacy of metabolic drugs has been evaluated using the surrogate endpoints. Despite being actively advertised and widely used in the clinical practice, metabolic drugs currently do not have a convincing evidence base for affecting prognosis (mortality and/or major adverse cardiovascular events). Further studies in large-scale randomised trials are needed to confirm the beneficial effects of the metabolic drugs in cardiovascular medicine.

Keywords: Metabolic therapy, cardiology, angina, clinical studies, efficacy.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Vladimir I. Kostin, Olga A. Shangina, Valentin G. Shelikhov. Metabolic therapy in cardiology from the perspective of evidence-based medicine. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 60-68. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

**Corresponding author:

Dr. Olga A. Shangina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. e-mail: shangina@yandex.ru

© Dr. Vladimir I. Kostin et al.

Введение

Чаще всего под препаратами «метаболического действия» подразумевают средства, улучшающие энергетический метаболизм клетки. Наиболее широко подобные препараты пытаются использовать в кардиологии.

Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в настоящее время является одним из наиболее дискуссионных. С одной стороны, имеется много неясностей в вопросах теоретического обоснования их механизма терапевтического действия, а с другой – целый ряд лекарственных средств, отнесенных к этой группе, не продемонстрировал ожидаемых результатов в клинических условиях.

В данном обзоре предпринята попытка оценить наиболее популярные препараты этой группы, широко представленные на фармацев-

тическом рынке, с позиций теоретической обоснованности их применения и клинической эффективности.

Основные группы препаратов, влияющих на энергетический метаболизм кардиомиоцита:

1. Макроэргические фосфаты:
 - аденозинтрифосфат (АТФ)
 - аденозин-5-монофосфат (АМФ)
2. Внутриклеточные переносчики энергии:
 - креатинфосфат
3. Компоненты дыхательной цепи:
 - коэнзим Q₁₀
 - цитохром С
4. Пуриновые нуклеозиды:
 - аденозин
5. Стимуляторы гликолитического пути энергопродукции:
 - глюкозо-инсулино-калиевая смесь

6. Препараты, влияющие на окисление глюкозы и свободных жирных кислот в цикле Кребса:

- L-карнитин
- милдронат
- триметазидин

Наиболее очевидной предпосылкой использования препаратов, созданных на основе макроэргических фосфатов, креатинфосфата и компонентов дыхательной цепи было то, что они являются естественными участниками энергетического обмена. Не касаясь спорных теоретических вопросов, связанных с возможностью их, как экзогенных агентов, встраиваться в процессы генерации внутриклеточной энергии, хотелось отметить следующее. У всех этих препаратов есть один общий существенный недостаток. Если исходить из предположения, что их основной механизм действия должен быть связан с увеличением продукции АТФ, то очевидно, что с помощью тех доз, которые используются в клинической практике, он не может быть реализован.

У человека количество АТФ, примерно равное массе тела, образуется и разрушается каждые 24 часа [1]. На работу сердца затрачивается около 6 кг АТФ в день [2]. Рекомендуемые суточные дозы аденозин-5-монофосфата (фосфаден) и креатинфосфата (неотон) равны соответственно 200 мг и 20 г, что эквивалентно такому же количеству АТФ, которое теоретически может синтезироваться из АМФ и креатинфосфата. Максимальные терапевтические дозы коэнзима Q₁₀ и цитохрома С составляют 90 мг и 100 мг соответственно. При перерасчете этих доз в количество АТФ [3], продукцию которого они могут стимулировать, получается соответственно 198 мг и 4 мг АТФ. Очевидно, что такое количество АТФ не может существенно повлиять на энергетический метаболизм миокарда.

В то же время, кроме участия в энергетическом обмене, указанные вещества обладают рядом других свойств.

АТФ и АМФ. Эти вещества выступают в качестве эндогенных лигандов пуриновых рецепторов, являющихся регуляторами различных физиологических процессов [4]. Таким образом, наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе их фармакологических эффектов, является прямое действие на пуриновые рецепторы либо действие на специфические рецепторы аденозина, образующегося при их распаде.

Следует отметить, что в отношении АТФ и аденозин-5-монофосфата крупные многоцентровые, плацебо-контролируемые клинические

исследования, соответствующие современным стандартам GCP и ориентированные на «жесткие» конечные точки (смерть и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), не проводились. В ряде клинических исследований, проведенных на небольших выборках пациентов, оценивались в основном суррогатные конечные точки. Таким образом, убедительные данные об их клинической эффективности в качестве кардиопротекторов отсутствуют.

Креатинфосфат. Его кардиопротекторный эффект может быть обусловлен не только участием в энергетическом обмене, но также антиоксидантным действием, способностью предупреждать повреждение клеточных мембран и тормозить апоптоз [5]. Показано, что креатинфосфат может уменьшать реперфузионное повреждение миокарда [6]. Результаты наиболее крупного на сегодняшний день мета-анализа [7] показали, что креатинфосфат снижал летальность пациентов с сердечной патологией. Однако сами авторы отмечают ряд недостатков этого мета-анализа. Во-первых, большинство включенных исследований было с неясным или высоким риском систематической ошибки согласно Кокрановским критериям. Во-вторых, разнородность исследуемой выборки. Она включала пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и перенесших кардиохирургические вмешательства. Авторы мета-анализа делают вывод, что для подтверждения результатов необходимо проведение крупного многоцентрового рандомизированного исследования. Таким образом, вопрос о целесообразности использования креатинфосфата в качестве кардиопротектора остается открытым.

Коэнзим Q10 и цитохром С. Они также обладают целым рядом механизмов, не связанных напрямую с их участием в энергетическом метаболизме, с помощью которых пытаются объяснить те эффекты, которые наблюдаются при их экзогенном введении.

Коэнзим Q10 является мощным антиоксидантом, устраняет эндотелиальную дисфункцию, тормозит апоптоз и ремоделирование левого желудочка сердца [8, 9]. Однако в отношении его влияния на клинические исходы имеющиеся данные противоречивы [10]. Следует отметить, что основная масса клинических исследований, посвященных коэнзиму Q10, представлена небольшими выборками. Наиболее крупное на сегодняшний день исследование (641 пациент) продемонстрировало, что коэнзим Q10 достоверно

снижал риск госпитализации пациентов с ХСН и осложнений (отек легких и сердечная астма) [11]. Однако не оценивалось влияние на смертность, а использование более субъективных критериев (таких как госпитализация и симптомы) ограничивают силу его результатов [12]. Исследование Q-SYMBIO [13, 14] (420 пациентов) продемонстрировало значительное снижение сердечно-сосудистой смертности (9% против 16%, $p=0,026$) и смертности от всех причин (10% против 18%, $p=0,018$). Тем не менее это исследование имело существенные ограничения. Во-первых, этап включения пациентов в исследование потребовал продления до восьми лет в 17 центрах. Причины этого не раскрываются. Значительный лечебный эффект, состоящий примерно в половинном снижении смертности, поразителен и неожидан. Однако вполне вероятно, что либо небольшое количество событий (уровень смертности 7% в год для всей популяции), либо относительно небольшой размер выборки могли повлиять на основные результаты, поэтому их следует интерпретировать с осторожностью [10, 12].

Результаты наиболее крупных мета-анализов, ориентированных на «жесткие» конечные точки (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, общая смертность), неоднозначны. По данным мета-анализа 2014 года, не было обнаружено убедительных доказательств в пользу применения коэнзима Q10 при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) [15]. В двух, более поздних, мета-анализах [16, 17] отмечено снижение смертности на фоне терапии коэнзимом Q10. Однако авторы одного из них [16] отмечают, что низкое качество ряда исследований, включенных в мета-анализ, могло повлиять на надежность результатов, в связи с чем делают заключение, что для подтверждения этих результатов необходимо проведение более тщательных исследований с выборками большего размера. Исследования эффективности коэнзима Q10 при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) также не дают однозначного результата. В исследовании Alehagen U. et al. [18] было показано значительное снижение смертности от ССЗ у испытуемых пожилого возраста, получавших селен и коэнзим Q10. Однако мета-анализ, проведенный Flowers N. et al. [19], не выявил профилактического эффекта монотерапии коэнзимом Q10.

Цитохром С выполняет различные функции. Он является компонентом дыхательной цепи, обладает свойствами антиоксиданта, а также играет

важную роль в процессе запуска апоптоза клеток [20]. Теоретически обоснование использования цитохрома С базируется на его участии в энергетическом обмене и способности блокировать активные формы кислорода [21]. Значение активации апоптоза в предполагаемом кардиопротективном эффекте при этом не обсуждается. Клинические исследования, посвященные изучению кардиопротекторных свойств цитохрома С, представлены маленькими выборками (10–60 пациентов). Эффективность препарата оценивалась на основе симптоматики, лабораторных показателей и данных инструментальных методов [21, 22]. Крупных исследований, включающих конечную точку смертности и/или основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, не проводилось.

Аденозин. Этот эндогенный пуриновый нуклеозид модулирует многие физиологические процессы [23]. Особое значение он имеет для регулирования деятельности сердечно-сосудистой системы [24]. Аденозин давно и успешно используется как антиаритмический препарат. В эксперименте показано, что аденозин может уменьшать площадь инфаркта миокарда (ИМ) [25], оказывает защитное действие при реперфузионном повреждении миокарда [26]. Однако данные клинических наблюдений выглядят противоречиво. AMISTAD I и AMISTAD II были наиболее крупными клиническими исследованиями, оценивающими кардиопротективные свойства аденозина в качестве дополнения к реперфузионной терапии при ИМ. Результаты этих исследований показали, что инфузия аденозина способствует уменьшению зоны ИМ, но существенного влияния на клинические исходы (смерть, повторный инфаркт, шок, застойная сердечная недостаточность, инсульт) не оказывает. Более того, пациенты с передними ИМ, получавшие аденозин, показали тенденцию к росту неблагоприятных клинических событий. [27, 28]. Последующий ретроспективный анализ исследования AMISTAD II, сделанный Kloner R.A. et al. [29], показал достоверное снижение смертности у пациентов с передним ИМ, которые получали аденозин и реперфузионную терапию не позже трех часов после появления симптомов. Однако этот эффект наблюдался только в группе, получавшей тромболитическую терапию. В группе коронарной ангиопластики положительный эффект аденозина отсутствовал. Сами авторы исследования признают, что причины подобного различия неясны. Они не исключают, что благоприятный эф-

фekt аденозина в группе тромболитической терапии обусловлен не собственно кардиопротективным действием, а какими-либо другими его свойствами, например, антиагрегантным эффектом (известно, что тромболитическая терапия может активировать тромбоциты). Кокрановский систематический обзор [30] и мета-анализ [31], посвященные оценке влияния аденозина на результаты коронарной ангиопластики при ИМ, не продемонстрировали доказательств того, что аденозин уменьшает смертность от всех причин и снижает риск повторного ИМ.

Глюкозо-инсулино-калиевая смесь (ГИК). Известно, что в условиях ишемии глюкоза становится более выгодным поставщиком энергии [32, 33]. На этом основано использование ГИК. В 2007 году были опубликованы результаты мета-анализа двух исследований OASIS-6 и CREATE-ECLA [34] (22 943 пациента с ИМ). Оценивали показатели смертности и развития сердечной недостаточности. Мета-анализ показал, что инфузия ГИК не повлияла на эти клинические исходы. Более того, в течение первых трех дней от начала терапии в группе с ГИК отмечалась тенденция к повышению смертности и частоты развития сердечной недостаточности.

L-карнитин. Существуют две противоположные точки зрения о целесообразности использования L-карнитина в качестве кардиопротектора.

Поступление жирных кислот (ЖК) в цитоплазму кардиомиоцитов происходит пассивно по градиенту концентрации. В цитоплазме ЖК превращаются в ацил-КоА. Его перенос в митохондрии осуществляется с помощью карнитина. Под влиянием фермента карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (КПТ-1) образуется комплекс ацилкарнитина, который поступает в митохондрии. В митохондриях ацильные остатки подвергаются β-окислению с образованием ацетил-КоА, который вовлекается в цикл Кребса [32]. Таким образом, карнитин, как переносчик ЖК, может увеличивать удельный вес их окисления в энергетическом метаболизме клетки, повышая потребность миокарда в кислороде [35].

В то же время высказывается и противоположное мнение. В качестве ингибитора КПТ-1 выступает малонил-КоА, который образуется в цитоплазме из ацетил-КоА. Следует подчеркнуть, что ишемия тормозит образование малонил-КоА, приводя к повышению активности КПТ-1 и увеличивая поступление ЖК в митохондрии [32]. Удаление избытка ацетил-КоА из митохондрий происходит также с помощью карнитина, что

приводит к синтезу в цитоплазме большого количества ингибитора КПТ-1 – малонил-КоА и, соответственно, торможению поступления ЖК в митохондрии [36]. Таким образом, кардиопротективный эффект карнитина может реализоваться за счет ингибирования КПТ-1 (через малонил-КоА) и торможения поступления ЖК в митохондрии [36, 37].

Кроме того, есть данные, что карнитин играет важную роль в антиоксидантной защите кардиомиоцитов [38].

Опубликовано достаточное количество работ, в которых показано благоприятное влияние L-карнитина на клинико-лабораторные показатели пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ, ХСН [36, 37, 39, 40, 41]. Однако данные о влиянии L-карнитина на такие клинические исходы, как смертность, способность предупреждать возникновение тяжелых осложнений неоднозначны. В ряде исследований было показано снижение смертности на фоне L-карнитина, но их результаты вызывают сомнения. Так, в исследовании Dr. Pasquale V. et al. [42], 49 пациентов в острой фазе ИМ получали L-карнитин, и 97 пациентов составили контрольную группу. Через 28 дней наблюдения в контрольной группе было зарегистрировано 18 смертей (18,6%), тогда как в группе, получавшей лечение, смертельные исходы отсутствовали. В другом исследовании [39] больные, перенесшие ИМ (81 человек), в течение 12 месяцев получали L-карнитин (смертность 1,2%). В контрольной группе (79 пациентов) смертность составила 12,5%. То есть смертность снизилась более чем в 10 раз.

Трехлетнее наблюдение за пациентами с ХСН [43] на фоне дилатационной кардиомиопатии (37 в группе L-карнитина и 33 в группе плацебо) продемонстрировало шестикратное снижение смертности (2,7% и 18,1% соответственно). Такое колоссальное снижение смертности в приведенных выше работах заставляет с осторожностью относиться к их результатам. Возможно, на результаты могли повлиять маленькие размеры выборки и относительно небольшие сроки наблюдения.

В 2006 году были опубликованы результаты исследования CEDIM 2 [44]. В исследование были включены 2330 больных с передним ИМ. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота развития ХСН либо летального исхода в течение 6 месяцев. Дополнительной конечной точкой являлась смертность в течение 5 дней. Частота основной конечной точки в груп-

пах L-карнитина и плацебо не различалась. Однако смертность в течение 5 дней достоверно снижалась в группе L-карнитина.

Мета-анализ, проведенный DiNicolantonio J.J. et al., 2013 [45], продемонстрировал способность L-карнитина снижать смертность больных ИМ. Однако его результаты были подвергнуты серьезной и обоснованной критике [46]. Еще один мета-анализ [47], который включал 17 исследований (1625 пациентов), не выявил снижения смертности в группе пациентов с ХСН, получавших L-карнитин.

Таким образом, на сегодняшний день нет достаточно убедительных доказательств способности L-карнитина оказывать благоприятное влияние на прогноз кардиологических пациентов.

Триметазидин и милдронат. Они относятся к группе препаратов, блокирующих парциальное окисление ЖК, так называемых р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) ингибиторов. Все р-FOX-ингибиторы блокируют окисления ЖК, но механизм их действия различен.

Триметазидин блокирует β -окисление ЖК в митохондриях за счёт ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Ингибируя β -окисление ЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности пируватдегидрогеназы, что сопровождается возрастанием роли глюкозы как энергетического субстрата [48].

Милдронат инактивирует образование карнитина, который обеспечивает транспорт ЖК в митохондрии клетки, в результате ограничивается поступление в митохондрии ЖК, на окисление которых требуется много кислорода [35, 49].

Применение триметазидина у больных стабильной стенокардией уменьшает число эпизодов ишемии, частоту ангинозных приступов, потребность в нитроглицерине, повышает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает дисфункцию левого желудочка, улучшает качество жизни [50, 51, 52]. Авторы систематического Кокрановского обзора [53] подтвердили умеренную эффективность триметазидина в лечении стабильной стенокардии по сравнению с плацебо. В другом мета-анализе [54] было показано, что по выраженности антиангинального и противоишемического эффектов триметазидин не уступает традиционным средствам для лечения стенокардии. Остается неясным вопрос о влиянии триметазидина на прогноз пациентов. В исследовании METRO [55] было показано, что включение триметазидина в терапию пациентов, перенесших ИМ, снижало шестимесячную смертность на

64%. Такое значительное снижение смертности заставляет с осторожностью относиться к этим результатам. Возможно, это связано с тем, что исследование было не контролируемым, рандомизированным, а ретроспективным (анализировалась медицинская документация), выборка (353 пациента) и сроки наблюдения были относительно небольшими. В исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) изучалось влияние триметазидина на краткосрочный (35-дневная смертность) и долгосрочный (до трех лет) прогноз пациентов с ИМ, получавших тромболитическую терапию. Было рандомизировано 19 725 пациентов. Установлено, что триметазидин не снижал смертность как в ранние сроки, так и в отдаленном периоде [56]. В двух мета-анализах, посвященных оценке влияния триметазидина на течение ХСН, были получены противоположные результаты. В исследовании Gao D. et al. (2011) отмечалось существенное снижение смертности от всех причин на фоне лечения триметазидином [57]. В то же время в очень схожем по структуре, количеству включенных исследований и пациентов мета-анализе Zhou X., Chen J. (2014) не было выявлено различий в величине общей смертности между пациентами, получавшими триметазидин и плацебо [58]. Однако авторы отмечают ряд одинаковых ограничений, которые присутствовали в обеих работах и могли повлиять на результаты. Это низкое методологическое качество исследований, включенных в мета-анализы, что могло привести к систематической ошибке, относительно небольшое количество пациентов, включенных в мета-анализы, и короткие сроки наблюдения. По мнению самих авторов, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Эффективность милдроната продемонстрирована при стенокардии, ХСН [59, 60]. Отмечено его положительное влияние на различные клинико-лабораторные показатели и результаты инструментальных методов обследования. Вместе с тем отсутствуют репрезентативные исследования, в которых оценивался бы характер влияния милдроната на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление. Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии активно обсуж-

дается. Однако, несмотря на большое количество доклинических и клинических исследований, он остается нерешенным. Из всех препаратов только триметазидин был включен в европейские и российские рекомендации по лечению стабильной стенокардии как препарат второй линии. Проблема заключается в том, что в большинстве клинических исследований оценка эффективности этих препаратов проводилась по так называемым, сур-

рогатным конечным точками. До сих пор ни один препарат из этой группы не имеет убедительной доказательной базы характера его влияния на прогноз пациентов (смертность и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события). Для получения этих доказательств необходимо дальнейшее изучение этой группы препаратов в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований.

Литература / References:

1. Grivennikova VG, Vinogradov AD. Mitochondrial production of reactive oxygen species. *Biochemistry* (Mosc). 2013;78(13):1490-511. <https://dx.doi.org/10.1134/S0006297913130087>
2. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140-1151. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra063052>
3. Gatsura VV. Pharmacological correction of the energy metabolism of the ischemic myocardium. *Pharmacol Ther*. 1985;27(3):297-332. [https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(85\)90073-7](https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(85)90073-7)
4. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of Adenosine Receptors: *The State of the Art*. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1591-1625. <https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00049.2017>
5. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*. 2011;40(5):1271-1296. <https://dx.doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>
6. Ke-Wu D, Xu-Bo S, Ying-Xin Z, Shi-Wei Y, Yu-Jie Z, Dong-Mei S, Yu-Yang L, De-An J, Zhe F, Zhi-Ming Z, Hai-Long G, Zhen-Xian Y, Chang-Sheng M. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2015;66(2):163-8. <https://dx.doi.org/10.1177/0003319713515996>
7. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637-646. <https://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivw171>
8. Akbari A, Mobini GR, Agah S, Morvaridzadeh M, Omidi A, Potter E, Fazelian S, Ardehali SH, Daneshzad E, Dehghani S. Coenzyme Q10 supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(11):1483-1499. <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-020-02919-8>
9. Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):164-174. <https://dx.doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>
10. Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A, Cuomo G, Testa C, Coppola M, D'Ambrosio G, Oliviero DA, Sarullo S, Vitale G, Nigara C, Sarullo FM, Giallauria F. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *J Clin Med*. 2020;9(5):1266. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9051266>
11. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig*. 1993;71(8 Suppl):S134-136. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00226854>
12. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):e002639. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639>
13. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):641-649. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.008>
14. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol J*. 2019;26(2):147-156. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2019.0022>
15. Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrouy Y, Essali A, Kadro W. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD008684. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008684.pub2>
16. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):196. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0628-9>
17. Trongtorsak A, Kongnatthasate K, Susantitaphong P, Kittipibul V, Ariyachaipanich A. Effect of Coenzyme Q10 on left ventricular remodeling and mortality in patients with heart failure: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):707. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)34096-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)34096-2)
18. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193120>
19. Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010405.pub2>
20. Santucci R, Sinibaldi F, Cozza P, Polticelli F, Fiorucci L. Cytochrome c: An extreme multifunctional protein with a key role in cell fate. *Int J Biol Macromol*. 2019;136:1237-1246. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.180>
21. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне. *Лечащий врач*. 2017;7:11 [Ivkin DJU, Okovityj SV. Patogeneticheskaja terapija sostojanij gipoksii organov i tkanej na kletochnom urovne. *Lechaschi Vrach Journal*. 2017;7:11. (In Russ.)] <https://www.lvrach.ru/2017/07/15436757>
22. Зуева И.Б., Ким Ю.В. Применение цитохрома С в реальной клинической практике на современном этапе. *Современная медицина*. 2019;4(16):22-26 [Zueva IB, Kim YuV. Application of cytochrome C in real clinical practice at the present stage. *Sovremennaja medicina*. 2019;4(16):22-26. (In Russ.)] [66](https://infocom-

</div>
<div data-bbox=)

- pany-sovmed.ru/wp-content/uploads/2020/02/18-22.pdf
23. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a Multi-Signalling Guardian Angel in Human Diseases: When, Where and How Does it Exert its Protective Effects? *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(6):419-434. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.02.006>
 24. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):207-228. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309726>
 25. Rork TH, Wallace KL, Kennedy DP, Marshall MA, Lankford AR, Linden J. Adenosine A2A receptor activation reduces infarct size in the isolated, perfused mouse heart by inhibiting resident cardiac mast cell degranulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(5):H1825-1833. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.495.2008>
 26. McIntosh VJ, Lasley RD. Adenosine receptor-mediated cardioprotection: are all 4 subtypes required or redundant? *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):21-33. <https://doi.org/10.1177/1074248410396877>
 27. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leeser MA, Browne KF, Eisenberg PR, Bolli R, Casas AC, Molina-Viamonte V, Orlandi C, Blevins R, Gibbons RJ, Califf RM, Granger CB. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1711-1720. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00418-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00418-0)
 28. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1775-1780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.061>
 29. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J.* 2006;27(20):2400-2405. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl094>
 30. Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for noreflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009503. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009503.pub3>
 31. Bulluck H, Sirker A, Loke YK, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016;202:228-237. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.005>
 32. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(1):207-258. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2009>
 33. Олейников Д.А., Яшин А.В. Энергетический обмен миокарда в норме и при патологии. *РВЖ МДЖ.* 2015;5:38-41 [Oleynikov DA, Yashin AV. Energy metabolism in normal and failing myocardium. *RVJ SWA.* 2015;5:38-41. (In Russ.)] <http://cyberleninka.ru/article/n/energeticheskiy-obmen-miokarda-v-norme-i-pri-patologii#>
 34. Díaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2007;298(20):2399-2405. <https://doi.org/10.1001/jama.298.20.2399>
 35. Danilenko LM, Klochkova GN, Kizilova IV, Korokin MV. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2016;2(3):95-100. <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2016-2-3-95-100>
 36. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012;5(6):58-65 [Astashkin EI, Glezer MG. The role of L-carnitine in the energetic metabolism of cardiomyocytes and treatment of cardio-vascular diseases. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012;5(6):58-65. (In Russ.)] <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistayakhirurgiya/2012/6/031996-63852012611>
 37. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Российский кардиологический журнал.* 2013;(5):73-80 [Aronov DM. L-carnitine in cardiology: reality and perspectives. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(5):73-80. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-73-80>
 38. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский Совет.* 2016;(10):104-110 [Astashkin EI, Glezer MG. Effect of L-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases. *Medical Council.* 2016;(10):104-110. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-104-110>
 39. Davini P, Bigalli A, Lamanna F, Boem A. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction. *Drugs Exp Clin Res.* 1992;18(8):355-365. PMID: 1292918
 40. Dinicolantonio JJ, Niaz AK, McCarty MF, Lavie CJ, Liberopoulos E, O'Keefe JH. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(1):52-62. PMID: 24762466
 41. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):114-120 [Sizova ZM, Shikh EV, Makhova AA. Significance of L-carnitine in internal medicine. *Therapeutic archive.* 2019;91(1):114-120 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/0403660.2019.01.000040>
 42. De Pasquale B, Righetti G, Menotti A. La L-carnitina nella terapia dell'infarto miocardico acuto [L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarct]. *Cardiologia.* 1990;35(7):591-596. PMID: 2088604
 43. Rizo I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt3):S120-S123. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.103917>
 44. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Illiceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology.* 2006;106(4):215-223. <https://doi.org/10.1159/000093131>
 45. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(6):544-551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>
 46. Thompson WG, Hensrud DD, Murad MH. Regarding L-Carnitine and Cardiovascular Disease. Letter To The Editor. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):899-900. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.011>
 47. Song X, Qu H, Yang Z, Rong J, Cai W, Zhou H. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6274854. <https://doi.org/10.1155/2017/6274854>
 48. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Ермоленко А.А. Нерешенные вопросы цитопротективной терапии у пациентов с

- ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):101-106 [Statsenko ME, Turkina SV, Ermolenko AA. Unsolved problems of cytoprotective therapy in patients with coronary heart disease. *Therapeutic archive*. 2015;87(12):101-106. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712101-106>
49. Гороховская Г.Н., Васюк Ю.А., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юн В.Л., Трутень И.В., Петина М.М. Современные возможности применения нитропрепаратов у больных с ишемической болезнью сердца: от стенокардии до полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2018;12:61-68 [Gorokhovskaya GN, Vasyuk YuA, Martynov AI, Maychuk EYu, Yun VL, Truten IV, Petina MM. Modern opportunities of nitropreparations in patients with ischemic heart disease: from angina to polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):61-68. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.180063>
50. Перепеч Н.Б. Метаболические миокардиальные цитопротекторы в терапии стабильной ишемической болезни сердца: доказательства эффективности и рекомендации по применению. *Медицинский Совет*. 2017;(12):36-48 [Perepech NB. Metabolic myocardial cytoprotectors in therapy of stable ischemic heart disease: evidence of effectiveness and use recommendations. *Medical Council*. 2017;(12):36-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-36-48>
51. Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology*. 2018;140(1):52-67. <https://doi.org/10.1159/000487936>
52. Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y., Dalal JJ, Danchin N, Etriby E, Ferrari R, Gowdak LH, Lopatin Y, Milicic D, Parkhomenko A, Pinto F, Ponikowski P, Seferovic P, Rosano GMC. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*. 2019;293:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>
53. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD003614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003614.pub3>
54. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-785. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>
55. Iyengar SS, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(5):293-297. <https://doi.org/10.2165/11316840-000000000-00000>
56. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project--Free Radicals. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1537-1546. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.2439>
57. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97(4):278-286. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.208751>
58. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One*. 2014;9(5):e94660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094660>
59. Dzerve V, 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;47(10):544-551. PMID: 22186118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>
60. Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Скотников А.С., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Эффективность применения мелдония у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2017;(12):118-122 [Gorokhovskaya GN, Yoon VL, Skotnikov AS, Martynov AI, Maychuk EYu. Effectiveness of meldonium in chronic heart failure patients. *Medical Council*. 2017;(12):118-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>

Сведения об авторах

Костин Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0655-1407

Шангина Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0003-1686-1254

Шелихов Валентин Григорьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ данных литературы.

ORCID: 0000-0002-9568-8818

Статья поступила: 01.11.2020г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Vladimir I. Kostin, MD, DSc, Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0655-1407

Dr. Olga A. Shangina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0003-1686-1254

Dr. Valentin G. Shelikhov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: literature search and analysis.

ORCID: 0000-0002-9568-8818

Received: 01.11.2020

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 615.035

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Л.П. Цапко, С.А. Афанасьев, И.В. Максимов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: lpc@cardio-tomsk.ru

PROSPECTS FOR METABOLIC THERAPY IN HEART DISEASES

L.P. Tsapko, S.A. Afanasiev, I.V. Maksimov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

В основе ишемического повреждения сердца лежит нарушение энергетического метаболизма в кардиомиоцитах. Однако традиционная медицина обычно не ставит перед собой задачу непосредственного воздействия на энергетические процессы в миокарде. Поэтому весьма интересны перспективы развития направления медикаментозной терапии, в котором применяют метаболические препараты, способные успешно устранять нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран клеток сердца, предупреждая или уменьшая тем самым развитие необратимых процессов при патологии.

Ключевые слова: метаболические препараты, ишемическая болезнь сердца, свободные жирные кислоты, глюкоза.

Abnormalities in cardiomyocyte energy metabolism underlie ischemic injury of the heart. However, traditional medicine does not usually set an objective to directly influence energy processes in the myocardium. Therefore, the prospects of developing drug therapy that involves metabolic agents able to successfully eliminate abnormalities in cell metabolism, ionic hemostasis, and membranes functions of the cardiomyocytes thereby preventing or reducing the development of irreversible processes in disease are quite promising.

Key words: metabolic drugs, ischemic heart disease, free fatty acids, glucose.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий, в результате чего возникает дисбаланс между поступлением кислорода и метаболическими потребностями в нем кардиомиоцитов, приводящий к поражению миокарда.

В настоящее время очевидны успехи в лечении ИБС. Так, все более широко используются инвазивные, в том числе *чрескожные коронарные вмешательства*, направленные на полное или частичное восстановление *коронарного* кровотока. Эта тактика в сочетании с современной терапией, включающей назначение таких препаратов, как: антикоагулянты, дезагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики и ингибиторы

АПФ, несомненно оправдана и дает положительный результат.

В реальной клинической ситуации, когда временной интервал острой ишемии миокарда превышает допустимый порог для последующего восстановления миокардиальной сократительной функции, вызванные изменения могут стать необратимыми и привести к нарушению структурно-функциональной целостности клеточных мембран и гибели клеток. Временной диапазон этих изменений в очаге ишемического поражения различается в зависимости от тяжести и продолжительности локальной ишемии, а также активности внутриклеточных защитных механизмов.

Определяющими моментами в стратегии защиты сердца от ишемии являются: замедление скорости развития

ишемического повреждения и перехода его в необратимую стадию, проведение, по возможности, более раннего и полноценного восстановления кровообращения миокарда.

В настоящее время необходимость данной тактики по возобновлению кровотока при развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) не вызывает сомнения. Именно работа в этом направлении, проводимая кардиологами на протяжении последних 20 лет, и привела к существенному прогрессу в улучшении прогноза острого ИМ, снижению частоты развития его рецидивов, тяжести синдрома коронарной и сердечной недостаточности. Тем не менее, сердечная недостаточность вследствие развития некроза миокарда и последующих процессов ремоделирования сердца остается актуальной проблемой и в наши дни. Поэтому не оставляются попытки разработать дополнительные патогенетически обоснованные подходы, позволяющие улучшить результаты лечения больных, перенесших коронарную катастрофу. Одним из таких направлений, имеющих давнюю историю своих экспериментальных и клинических исследований, является метаболический метод защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Идея применения кардиопротекции в различных ее вариантах в условиях экстремального воздействия на миокард представляется логически верной, и ее правота была подтверждена большим количеством экспериментальных работ.

Потенциально добиться положительного клинического эффекта возможно при условии восстановления кровоснабжения миокарда в течение периода сохранения структурной целостности кардиомиоцитов и блокирования процессов неконтролируемого оксидантного стресса. В решении этой задачи имеют перспективу получения положительного эффекта препараты различных химических классов, действие которых опосредуется механизмами, улучшающими кислород-транспортную функцию крови, поддерживающими энергетический баланс клеток, корректирующими функции дыхательной цепи и метаболических нарушений клеток тканей и органов, нормализующими баланс между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой [9]. При этом необходимо заметить, что речь идет не о замене традиционного гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух терапевтических эффектов, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов [5, 6].

Проблема «выживания» сердечной мышцы после гипоксического и реперфузионного воздействия актуальна и для сердечно-сосудистой хирургии. В свое время внедрение холодовой кардиopleгии сделало возможным проведение продолжительных операций на остановленном сердце. Однако и здесь продолжают дискуссии о возможности предупредить повреждение миокарда, а также актуален поиск фармакологических агентов, обладающих кардиопротекторным действием.

В настоящее время отсутствует серьезная доказательная база по использованию миокардиальных цитопротекторов для повышения эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом очевидно, что острые и хронические формы ИБС имеют

свою специфику в тактике и стратегии применения различных групп кардиопротекторов, и их поиск не теряет своей актуальности. В связи с этим целью представленного обзора явилось изучение перспектив метаболической терапии в лечении преимущественно хронической формы ИБС.

Энергетический метаболизм миокарда в норме и при гипоксии. Известно, что при нормоксии между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем миокарда имеется определенный баланс, обеспечивающий нормальный метаболизм и, следовательно, выполнение клетками сердца их функций. Так, свободные жирные кислоты (СЖК) являются основным источником энергии в здоровом сердце человека, на их долю приходится 60–70% синтеза АТФ [22]. А при окислении глюкозы вырабатывается 20–30% молекул АТФ, т.к. СЖК ингибируют окисление глюкозы в миокарде [33, 34]. Кроме того, для поддержания своей жизнедеятельности сердце способно использовать и другие субстраты, такие как кетоновые тела, аминокислоты, и при необходимости расщеплять лактат [4].

Поражение коронарных сосудов приводит к недостаточному поступлению крови к сердечной мышце, что, соответственно, приводит к развитию дисбаланса между доставкой и потребностью в кислороде. Еще большую угрозу несет нарушение перфузии миокарда с развитием ишемии и сопутствующей ей метаболической ишемии. Так, в условиях гипоксии кислород распределяется между окислением СЖК и глюкозы, при этом продуктивность обоих энергетических путей снижается [9]. При ишемии расщепление глюкозы осуществляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, в результате которого образуется пируват. В условиях нехватки кислорода пируват превращается в лактат, т.к. не может пройти все этапы окислительного декарбоксилирования в митохондриях. Лактат, накапливаясь в цитозоле, приводит к ацидозу внутриклеточной среды, перегрузке клеток натрием, кальцием и нарушает способность кардиомиоцитов к расслаблению и сокращению [10]. Кроме того, избыток ионов кальция в цитозоле клетки активирует фосфолипазы, приводя к повреждению мембран кардиомиоцитов [10].

В условиях недостатка кислорода основная часть аэробного синтеза АТФ приходится на β -окисление СЖК. Такой путь образования АТФ в условиях ишемии метаболически невыгоден, т.к. требует больших затрат кислорода. В связи с этим гипоксия приводит к образованию избытка СЖК и ацетил-КоА, которые ингибируют пируват-дегидрогеназный комплекс, и ведет к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, а также к активации свободнорадикального окисления (СРО) [9, 10]. Накопление продуктов СРО в цитоплазме клеток также оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцитов и нарушает их функции [9, 10].

Таким образом, при гипоксии активируются процессы, лежащие в основе развития дисфункций миокарда: локальное воспаление и перекисидация, клеточный ацидоз, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ [9]. Иначе говоря, клинические симптомы заболевания, проявляющиеся из-за нарушения перфузии сер-

дечной мышцы, возникают из-за изменения метаболических процессов в кардиомиоцитах. В связи с этим препараты, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны являться обязательным компонентом терапии ИБС, затрагивающим энергетику клеток и лежащим в основе изменений, происходящих при метаболической ишемии.

Метаболические препараты. Первое использование метаболических препаратов в терапии больных с сердечно-сосудистыми патологиями началось с применения глюкозо-инсулино-калиевой смеси (ГИК), которую в 1962 г. впервые изучили D. Sodi Pallaris et al. [32] в небольшом нерандомизированном исследовании [16, 19]. Было показано ее положительное влияние на динамику ЭКГ и раннюю выживаемость пациентов при остром ИМ [32]. В дальнейших работах было продемонстрировано, что ГИК, как и никотиновая кислота, снижает высвобождение СЖК адипоцитами, а это, в свою очередь, способствует снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда [7, 18, 25, 27]. В 70–80-е гг. XX века в лечебной практике стали широко использоваться препараты инозина и АТФ. Однако их применение показало, что значимого влияния на состояние больных ИБС они не оказывают [15, 23, 28].

Последующие исследования позволили сделать вывод о том, что эффективная активация окисления глюкозы может быть достигнута блокадой окисления СЖК [7, 18]. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС и стабильной стенокардии напряжения [25, 27].

Общепринятой классификации цитопротекторов не существует в связи с тем, что миокардиальные метаболические препараты очень разнообразны по химической структуре и по механизмам действия. Одна из классификаций по механизму действия была составлена Ю.Н. Беленковым с соавт. [1, 3]:

1. Регуляторы поступления субстратов в кардиомиоциты (глюкозо-инсулино-калиевая смесь).
2. Ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы (пергексиллин, этомоксир, оксфеницин, аминокарнитин).
3. Ингибиторы β -окисления жирных кислот (триметазидин, ранолазин).
4. Стимуляторы пируватдегидрогеназы (дихлорацетат, левокарнитин).
5. Препараты с прочими механизмами действия (кокарбоксилаза, инозин, фосфокреатин, мельдоний, милдронат).

Классификация, предложенная В.П. Михиным в 2011 г. [8], построена на основании локализации фармакологического эффекта препарата [14, 16]:

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы.
 - 1.1. Торможение окисления жирных кислот:
 - подавление бета-окисления жирных кислот (триметазидин);
 - подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (мельдоний).
 - 1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина).

- 1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).
2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота).
3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин) – препараты недостаточно разработаны и малоэффективны.
4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

Обзор метаболических препаратов. *Глюкозо-инсулино-калиевая смесь.* Данный метаболический препарат может оказывать положительный эффект у больных с острым ИМ, которым проводится реперфузия, за счет обеспечения клеток субстратом и сохранения гликолитического метаболизма миокарда. Инсулин не только отдельно, но и совместно с глюкозой и калием улучшает метаболизм миокарда за счет повышения поставок глюкозы к кардиомиоцитам, активируя тем самым гликолиз [10]. Однако результаты исследований об эффективности ГИК весьма противоречивы [19]. Достаточно скромный положительный эффект, оказываемый на кардиомиоциты, был продемонстрирован в отдельных рандомизированных испытаниях [19]. Так, внутривенное введение глюкозо-инсулино-калиевой смеси уменьшает постреперфузионное повреждение миокарда лишь у тех пациентов с инфарктом, кто страдает диабетом [29].

Ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы. Механизм действия этой группы цитопротекторов заключается в ингибировании карнитин-пальмитоилтрансферазы и частичном блокировании поступления СЖК (точнее, ацил-КоА) в митохондрии, что приводит к “переключению” метаболизма кардиомиоцитов с окисления СЖК на окисление глюкозы [10].

Вместе с тем у метаболических препаратов этой группы существует ряд побочных эффектов: накопление жирных кислот, фосфолипидов в печени и клетках сердца, что приводит к развитию фосфолипидоза печени, возникновению жировой дистрофии и гипертрофии миокарда. Из-за этого ограничено применение в клинической практике препаратов этомоксира и оксфеницина [31].

Исследования пергексиллина показали также наличие у него гепатотоксичности и периферического нейропатического действия. При поддержании концентрации препарата в крови на определенном уровне удается добиться существенного снижения частоты его побочных эффектов, но это требует постоянного его мониторинга и ограничивает возможности его практического применения [10]. К другим побочным эффектам пергексиллина у пациентов с сахарным диабетом относят тошноту, головокружение, гипогликемию. Так, в рандомизированном клиническом исследовании P.L. Cole et al. [24] продемонстрировали отсутствие негативных последствий, а также снижение частоты приступов стенокардии у больных со стенокардией при повышении устойчивости к физическим нагрузкам [1, 21, 26, 30]. При этом используют его крайне редко, преимущественно в составе многокомпонентной антиангинальной терапии при рефрактерной стенокардии [1, 30].

Ингибиторы бета-окисления жирных кислот. Наиболее изученным ингибитором бета-окисления жирных

кислот является триметазидин, антиангинальное и антиишемическое действие которого доказано [10–12]. Препарат воздействует непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты, что обусловлено его механизмами действия:

1. Снижение бета-окисления жирных кислот и стимуляция окисления глюкозы за счет ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы.
2. Снижение продукции протонов и ограничение внутриклеточного накопления ионов Na^+ и Ca^{2+} , приводящее к оптимизации функции миокарда в условиях ишемии.
3. Защита мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных и ускорение обновления мембранных фосфолипидов.

Данные механизмы помогают сохранить в кардиомиоцитах АТФ на необходимом уровне, снизить избыточное накопление ионов кальция и внутриклеточный кислотоз [9].

Таким образом, за счет изменения метаболических превращений на уровне миокардиальной клетки осуществляется противоишемическое действие триметазидина, что позволяет кардиомиоциту в условиях сниженной доставки кислорода повысить эффективность его использования и, соответственно, сохранить свои функции. Также он оказывает положительное влияние на сократительную функцию миокарда левого желудочка и за счет снижения электрической нестабильности ишемизированного миокарда уменьшает эктопическую активность сердца [11, 12].

У триметазидина отсутствуют гемодинамические эффекты, это позволяет назначать данный препарат независимо от уровня артериального давления, сократительной функции миокарда и особенностей сердечного ритма [11, 12].

Для лечения стенокардии из данной группы цитопротекторов также используют ранолазин (ранекс). Вероятный механизм его действия связан с ингибированием бета-окисления жирных кислот, а также блокированием медленно инактивируемых натриевых каналов [10].

Так, было доказано, что препарат ранекса обладает антиангинальной активностью, уменьшает потребность в дополнительных антиангинальных средствах и снижает риск рецидива ишемии [35]. Однако в группе ранолазина выявлено некоторое незначительное увеличение частоты синкопальных состояний и увеличение интервала QT [35].

Стимуляторы пируватдегидрогеназы. Одним из представителей данного класса метаболических препаратов является левокарнитин, механизм действия которого связан с ускорением выведения ацетил-КоА из митохондрий, ингибированием карнитинпальмитоилтрансферазы-1, стимуляцией активности пируватдегидрогеназы. Однако данный препарат недостаточно изучен при хронической сердечной недостаточности и ИБС. В некоторых клинических исследованиях доказано, что левокарнитин обладает умеренным антиангинальным действием и может оказывать положительный эффект на функциональный статус и выживаемость у больных с дилатационной кардиомиопатией [10]. В клинической

практике из-за малой изученности он ограничен в применении.

Препараты с прочими механизмами действия. К препаратам данной группы относится милдронат (мельдоний). Это структурный аналог гамма-бутиробетаина – вещество, которое содержится в каждой клетке организма человека. Милдронат восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, активизирует гликолиз и выводит из клеток токсические продукты обмена веществ, защищая их от повреждения. Мельдоний замедляет образование некротической зоны и ускоряет реабилитационный период при остром ишемическом повреждении миокарда. При сердечной недостаточности он снижает частоту приступов стенокардии, повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке [13].

Другой представитель из этой группы – коэнзим Q10 (кудесан) обладает антиоксидантными свойствами и кардиотрофическим действием, а также участвует в переносе электронов в дыхательной цепи митохондрий. В рандомизированных клинических исследованиях было обнаружено, что введение препарата в стандартную терапевтическую практику ИМ приводило к уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений примерно в 2 раза и снижению смертности по кардиальным причинам через год после ИМ [10, 20]. Также было выявлено, что в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью добавление данного препарата к основной терапии повышает толерантность к физической нагрузке и снижает число госпитализаций [20]. В качестве дополнительной терапии у детей и подростков Коэнзим Q10 рекомендован при аритмиях и метаболическом синдроме.

Для таких препаратов этой группы, как рибоксин, кокарбоксилаза, фосфокреатин, янтарная кислота, отсутствует убедительная доказательная база для их применения в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Подводя итоги, следует сказать о том, что при клиническом применении метаболических цитопротекторов нужно учитывать две особенности, пренебрегая которыми можно потерять их терапевтическую эффективность. Первая особенность заключается в том, что качество действия и выраженность эффекта зависит от их концентрации в соответствующих тканях. Вторая особенность связана с тем, что для получения ожидаемого терапевтического эффекта в большинстве случаев необходимо длительное время, что связано с определенной инертностью метаболизма [2]. Важно сказать еще и о том, что метаболические препараты назначают в большинстве случаев как вспомогательный компонент для терапии, но если нарушения метаболизма являются основным патогенетическим механизмом, то кардиопротекторы должны играть основную роль в лечении.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в терапевтической практике существует и применяется весьма мало препаратов с доказанным положительным влиянием на метаболические процессы в миокарде в условиях ишемии. Еще

в большей степени ограничен выбор эффективных кардиопротекторов, способных осуществить метаболическую защиту от острой ишемии, восстановить баланс антиоксидантной защиты, минимизировать потери от нарушения микроциркуляции (no-reflow) в миокарде. Современный подход в лечении сердечно-сосудистых заболеваний направлен на применение различных средств гемодинамического действия, но это не всегда обеспечивает оптимальный результат. Поэтому разработка новых препаратов цитопротекторного действия, влияющих на метаболические процессы в клетках сердца, и новых протоколов их применения при современных методах лечения должна быть одним из приоритетных направлений современной кардиологии.

В свою очередь, для получения доказательств положительного влияния препаратов метаболического действия на конечные точки, частоту сердечно-сосудистых событий, смертность и прогноз заболевания у больных ИБС обязательно необходимо их дальнейшее изучение в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований.

Литература

- Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848 с.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Энергетический метаболизм миокарда при сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции // Практична ангіологія. – 2012. – № 3–4 (52–53). – С. 19–25.
- Заславская Р.М., Лилица Г.В., Щербань Э.А. и др. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. – М.: Медпрактика-М, 2010. – 316 с.
- Капелько В.И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 5. – С. 14–20.
- Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 1. – С. 34–39.
- Лишневская В.Ю., Папуга М.С., Ельникова В.А. Метаболическая терапия в кардиологии: современные подходы к выбору препаратов // Практична ангіологія: Видання для лікаря практика. – 2007. – № 4. – С. 61–64.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение // Запорожье. – 2005. – С. 160–165.
- Михин В.П. Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии // Арх. внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21–28.
- Морозова Т.Е. Метаболические лекарственные вещества в кардиологической практике // Леч. врач. – 2008. – № 6. – С. 48–51.
- Олесова В.М., Маркатюк О.Ю., Юрова Ю.Ю. и др. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 66–71.
- Ряброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Перчаткин В.А. и др. Влияние триметазидина на состояние липидов мембран эритроцитов и размер зоны некроза при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2009. – № 2. – С. 56–63.
- Ряброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Перчаткин В.А. и др. Защита триметазидином миокарда от реперфузионных повреждений при проведении тромболитической терапии // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 27–30.
- Самородская И.В. Мельдоний: обзор результатов исследований // Рус. мед. журн. – 2013. – № 36. – С. 1818–1824.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лемперт Б.А. и др. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Леч. врач. – 2012. – № 3. – С. 77–82.
- Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – № 2. – С. 40–47.
- Туровская Т.В. Современные аспекты применения метаболической терапии у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Артер. гипертензия. – 2012. – № 6 (26). – С. 41–46.
- Цветкова О.А., Грачева Е.И. Роль метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца // Рус. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 225–231.
- Чекман И.С., Горчакова Н.А., Загородний М.И. и др. Кардиопротектори метаболічної дії: доцільність експериментального і клінічного вивчення // Запорожский мед. журн. – 2003. – № 2. – С. 251–252.
- Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // Рус. мед. журн. – 2001. – № 15. – С. 622–630.
- Шилов А.М., Воеводина Е.С., Исаков Д.В. и др. Кудесан – комплексный антиоксидант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Рус. мед. журн. – 2006. – № 20. – С. 1762–1766.
- Abozguia K., Elliott P., McKenna W. et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2010. – Vol. 122 (16). – P. 1562–1569.
- Bing R.G., Siegel A., Vitale A. Metabolic studies on the human heart in vivo. I. Studies on carbohydrate metabolism of the human heart // Am. J. Med. – 1953. – Vol. 15. – P. 284–296.
- Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 40–48.
- Cole P.L., Beamer A.D., McGowan N. et al. Efficacy and safety of perhexiline maleate in refractory angina. A double-blind placebo-controlled clinical trial of a novel antianginal agent // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1260–1270.
- Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 161–165.
- Horowitz J.D., Chirkov Y.Y. Perhexiline and hypertrophic cardiomyopathy: a new horizon for metabolic modulation // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 1547–1549.
- Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.
- Lonn E.M., Yusuf S. Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases? An update on epidemiological and clinical trials data // Can. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 13 (10). – P. 957–961.
- Malmberg K., Ryden L., Hamsten A. et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI study group // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 1337–1344.
- Phan T.T., Shivu G.N., Choudhury A. et al. Multi-centre experience on the use of perhexiline in chronic heart failure and refractory angina: old drug, new hope // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 881–886.
- Rupp H., Schulze R., Vetter R. Dietary medium chain triglycerides can prevent changes in myosin and SR due to CPT 1 inhibition

- by etomoxir // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 269. – P. 630–640.
32. Sodi Pallares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium–insulin–glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1962. – Vol. 9. – P. 166–181.
33. Stanley W.C. Metabolic link between ischemia and cardiac dysfunction // Heart and Metabol. – 2005. – Vol. 27. – P. 30–33.
34. Ussher J.R., Lopaschuk G.D. Clinical implications of energetic problems in cardiovascular disease // Heart and Metabol. – 2006. – Vol. 32. – P. 9–17.
35. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial // J. Am. Col. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1510–1516.

Поступила 07.11.2016

Сведения об авторах

Цатко Людмила Петровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского ин-

ститута кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: lpc@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Максимов Иван Вадимович, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: miv@cardio.tsu.ru.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ. ТРАДИЦИОННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

Васляева С.Н., Люсов В.А., Цыганкова О.В., Гордеев И.Г., Волов Н.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Безболевая («немая») ишемия миокарда является одной из клинических форм ишемической болезни сердца, при которой преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функции или электрической активности миокарда не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентом и выявляется только с помощью инструментальных методов исследования [27].

По современным представлениям, феномен безболевой ишемии миокарда обнаруживается у 2-5 % населения в здоровой популяции, у 30 % больных с постинфарктным кардиосклерозом и у 40-100 %, страдающих стабильной и нестабильной стенокардией (Tabone et al., 1993, Vojacek, 1993). Более того, считается, что только 2 или 1/5 эпизодов ишемии миокарда сопровождается стенокардией, тогда как 75 – 80 % составляет БИМ [10].

Безболевая ишемия миокарда может наблюдаться при различных формах и вариантах течения ИБС. Исследователи подчеркивают, что около 82% больных со стабильной стенокардией имеют эпизоды безболевой ишемии миокарда (по данным суточного мониторинга ЭКГ) [27,40].

Согласно имеющимся данным, БИМ является прогностически неблагоприятным фактором у больных всеми формами ИБС. У 34 % больных ИБС с эпизодами БИМ в дальнейшем развивается стенокардия, инфаркт миокарда или наступает внезапная смерть (6-м). Риск развития этих осложнений колеблется от 5,4 до 14% при сроках наблюдения, в среднем, от 2,5 до 8 лет (Kawanishi et al., 1987). Летальность колеблется от 2,7 до 9% в год. У 25% внезапно умерших больных на фоне коронарного атеросклероза имела место БИМ (Cohn et al., 1987). Наличие безболевой ишемии повышает риск внезапной смерти в 5-6 раз, аритмий – в 2 раза, развития инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности – в 1,5 раза (Amsterdam, 1988, Gottlieb, 1988, Epstein, 1988).

Некоторые авторы предполагают, что отсутствие боли при ишемии как симптома, заставляющего ограничить активность и принять нитроглицерин в момент ангинозного приступа, представляет собой потенциальную опасность [8]. В такой ситуации возможно усугубление ишемии, развитие некроза мио-

карда, появление желудочковых аритмий (Зимин и соавт., 1988).

Патогенетические и патофизиологические механизмы ишемии миокарда. Большинство исследователей полагает, что патогенетические механизмы болевой и безболевой ишемии миокарда едины, и единственным их различием является наличие болевых ощущений.

Основной патофизиологической особенностью ишемической болезни сердца является остро возникшее или хроническое несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности.

Потребность миокарда в кислороде определяется следующими основными факторами: частотой сердечных сокращений, сократимостью сердечной мышцы, напряжением стенок левого желудочка во время систолы. При увеличении значений этих показателей возрастает потребность миокарда в кислороде.

Развитию несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока удовлетворить эти потребности способствуют следующие основные патогенетические факторы: а) органическая обструкция коронарной артерии атеросклеротическим процессом, формированием атеросклеротической бляшки и последующим стенозированием артерий; б) динамическая обструкция атеросклеротически измененных коронарных артерий, когда степень сужения просвета артерии зависит не только от выраженности атеросклеротического процесса, но и от выраженности и продолжительности спазма (концепция «динамического стеноза»).

Важнейшую роль в регуляции коронарного кровотока играют местные метаболические факторы. Повышение потребности миокарда в кислороде вызывает расширение коронарных артерий. При уменьшении коронарного кровотока, падении парциального давления кислорода метаболизм миокарда изменяется, переключается на анаэробный путь, в миокарде накапливаются вазодилатирующие метаболиты (аденозин, молочная кислота, инозин, гипоксантин), способные расширять коронарные артерии. При ИБС регуляция коронарного кровотока значительно наруша-

ется, становится несовершенной и не обеспечивает энергетические потребности миокарда. К тому же, измененные атеросклеротическим процессом коронарные артерии не могут адекватно расширяться в соответствии с возросшими потребностями миокарда.

Большое значение придается эндотелиальной дисфункции в развитии ишемии. Неповрежденный эндотелий обладает антикоагулянтной, антитромботической и антиагрегационной активностью и обеспечивает свободный ток крови по кровеносным сосудам. При ИБС ситуация становится противоположной: преобладает продукция эндотелиальных факторов, обладающих прокоагулянтным и проагрегантным эффектом (уменьшение синтеза оксида азота, гиперполяризующего фактора простациклина и, одновременно, увеличение синтеза эндотелина-1, активация прокоагулянтных свойств эндотелия) [27].

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз играет важную роль в становлении и прогрессировании ишемии миокарда. С одной стороны, он участвует в развитии тромбоза и спазма коронарных артерий, а с другой – теснейшим образом связан с атерогенезом. Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию сосудистой стенки, выделение vasoактивных веществ (тромбоксан A₂) является одним из пусковых механизмов в развитии пристеночных тромбов в коронарных артериях и происходит при участии тромбоцитарных и плазменных сосудистых факторов [38]. Это приводит к реологической окклюзии коронарной артерии, развитию преходящих ишемических изменений и даже некроза миокарда.

Нарушения плазменного гемостаза, в различной степени выраженные у больных, также играют определенную роль в патогенезе БИМ. Повышение содержания в крови фибриногена и его высокомолекулярных соединений является одной из главных причин нарушения реологических свойств крови, играющих важную роль в прогрессировании заболевания [39].

В возникновении БИМ у больных стабильной стенокардией ведущее значение придается повышению потребности миокарда в кислороде, при вариантной – спазму, при прогрессирующей – повышению агрегационной способности тромбоцитов [6,40].

Приступы стенокардии, включая БИМ, наиболее часто развиваются в течение первых часов после пробуждения. К факторам, которые могли бы внести свой вклад в такие суточные колебания, относятся повышенная частота сердечных сокращений, артериальное давление, концентрация катехоламинов и кортизола в плазме, а также усиление агрегационных свойств тромбоцитов [34].

Важно подчеркнуть, что эпизоды безболевого ишемии миокарда, как и стенокардия, могут провоцироваться физической нагрузкой, эмоциональным напряжением, курением, отменой нитратов – даже после кратковременного курса лечения.

Совокупность патобиохимических и патофизиологических изменений в сердечной мышце при ишемии называют «ишемическим каскадом». Развитие ишемии при резком снижении коронарного кровотока приводит к последовательным реакциям со стороны сердца: в первую очередь, происходит перераспределение перфузии миокарда, затем развиваются нарушения энергетического метаболизма в миокарде, что приводит к снижению сократительной функции – первой реагирует диастолическая функция миокарда, далее включается систолическая дисфункция. Электрокардиографическое и клиническое проявление ишемии наступает в последнюю очередь [28].

Метаболизм ишемизированного миокарда. Ишемия миокарда возникает тогда, когда объем потребления миокардом кислорода и интенсивность аэробного синтеза АТФ недостаточны для поддержания сократительной функции миофибрилл, соответствующей имеющимся ЧСС, АД и инотропному состоянию кардиомиоцитов. У больных ИБС, находящихся в состоянии покоя, уровень коронарной перфузии и потребление миокардом кислорода, как правило, функционально достаточны, однако резерв прироста скорости коронарного кровотока в ответ на повышение метаболических потребностей миокарда (например, на фоне физической нагрузки) у них резко ограничен.

При умеренной ишемии ускоряется процесс гликолиза и увеличивается образование лактата при продолжающемся активном окислении жирных кислот. Ишемизированный миокард частично теряет сократительную способность, и в сердце появляется зона нарушений сократимости.

Умеренно выраженная ишемия миокарда приводит к пропорциональному уменьшению потребления клетками кислорода и образования в них АТФ. Пируват, образующийся в процессе ускоренного гликолиза, не может окисляться в митохондриях и в результате восстанавливается до молочной кислоты в цитоплазме. Интактный миокард в норме активно потребляет лактат, тогда как в условиях ишемии кардиомиоциты начинают его продуцировать. По мере накопления лактата, в клетках происходит снижение рН с нормального уровня до очень низких значений (<6,8).

Снижение внутриклеточного рН нарушает процесс утилизации энергии, высвобождающейся при распаде АТФ. При уменьшении потребления кислорода на 50% основной объем АТФ (60–80%) образуется в митохондриях в процессе окисления жирных кислот. Этому не препятствует ускоренный процесс гликолиза и высокая скорость образования лактата, а скорость захвата клетками жирных кислот снижается только на 40%.

На долю анаэробного синтеза АТФ при умеренно выраженной ишемии приходится лишь 5–15% от об-

щего объема АТФ, образующегося в клетках. Этот факт свидетельствует о важной роли механизмов аэробного синтеза АТФ в условиях частичного нарушения перфузии миокарда.

Целенаправленное фармакологическое угнетение процесса окисления жирных кислот устраняет ингибирующее влияние со стороны NADH и ацетил-КоА и, тем самым, стимулирует окисление пирувата и предотвращает избыточное образование лактата [30].

Методы диагностики болевой и безболевой ишемии миокарда.

С развитием диагностической техники стала возможной верификация диагноза ИБС на основании регистрации различных маркеров ишемии миокарда: смещения сегмента ST, нарушений сегментарной сократимости левого желудочка, нарушений перфузии. По классификации, предложенной Verman (1987), все методы диагностики болевой и безболевой ишемии миокарда делятся на 4 категории:

Электрокардиографические исследования – 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру, различные ЭКГ-нагрузочные пробы.

Исследование коронарной перфузии – коронарография и исследования с радиоактивными веществами (сцинтиграфия миокарда и позитронная эмиссионная томография миокарда с 201-Тl, 82-Кl).

Исследования сократимости миокарда – эхокардиография, рентгеноконтрастная или радиоизотопная вентрикулография.

Исследования метаболических изменений миокарда – эмиссионная позитронная томография и исследование ядерного магнитного резонанса с 31-Р, 13-Т и 18-А.

Представленная классификация является своеобразным отражением последовательности биохимических и биофизических изменений, происходящих в миокарде под воздействием острой ишемии – «ишемического каскада» (Huerta et al., 1988).

Электрокардиографические методы исследования являются наиболее распространенными и доступными методами диагностики ИБС, в том числе – безболевой ишемии миокарда. Наиболее достоверную информацию о состоянии интервала ST и зубца Т на ЭКГ и их динамике в течение суток дают современные ЭКГ-мониторы с цифровой записью ЭКГ [27].

Критерием ишемии считается горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST не менее, чем на 1 мм, через 80 или более миллисекунд после точки j (Amsterdam et al., 1986), сохранение этой депрессии сегмента ST не менее 1 минуты, длительность времени между отдельными эпизодами ишемии не менее 1 минуты (правило «1х1х1»). Однако, в ряде случаев может наблюдаться не депрессия, а подъемы интервала ST на ЭКГ. Суточное мониторирование ЭКГ дает информацию о времени начала эпизодов болевой и

безболевой ишемии миокарда, их продолжительность, величине смещения сегмента ST, характеристике сердечного ритма [37].

Нагрузочные пробы основаны на изучении реакции сердечно-сосудистой системы пациента на нагрузку. В настоящее время используются такие нагрузочные электрокардиографические пробы, как тредмилметрия, велоэргометрия, чреспищеводная стимуляция сердца, лекарственные провокационные пробы с дипиридамолом, добутамином, аденозином, реже – холодная проба, психоэмоциональная нагрузка [8]. Как правило, применяют непрерывную ступенчато возрастающую нагрузку на велоэргометре или тредмиле. Пробы с дозированной физической нагрузкой более безопасны, чем, например, инвазивные методы исследования. Нагрузка на тредмиле считается более физиологичной и адекватной для больного, так как он выполняет более привычную для него работу, а движения более однообразны. Наиболее чувствительным признаком ишемии миокарда является депрессия сегмента ST, появляющаяся обычно раньше, чем больной начинает жаловаться на боли [35].

Часто применение нагрузочных проб, когда они действительно необходимы, ограничивается вследствие детренированности, ортопедических и неврологических нарушений, дыхательной недостаточности, заболеваний сосудов ног. В этих случаях обычно прибегают к чреспищеводной электрической стимуляции сердца (ЧПЭСС). При ЧПЭСС повышение потребления кислорода миокардом достигается с помощью навязывания сердцу искусственного частого ритма. Оцениваются результаты теста предсердной стимуляции по тем же критериям, что и результаты обычной ВЭМ. Анализ результатов ЭКГ-проб ставит целью подтвердить ишемическую природу изменений на ЭКГ, определить их связь с патологией коронарных артерий и оценить тяжесть поражения коронарного русла [5].

Исследование сократимости миокарда. Нарушение локальной сократимости – наиболее чувствительный маркер ишемии. Обычно появление нарушений локальной сократимости миокарда предшествует изменениям ишемического типа на ЭКГ и ангинозным болям. В настоящее время для неинвазивной диагностики ишемии миокарда все шире применяется стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ). Применение стресс-ЭхоКГ для выявления безболевой ишемии основано на регистрации нарушений сократимости миокарда с помощью двухмерной эхокардиографии во время проведения нагрузочной пробы [3]. Стресс-эхокардиография не только позволяет выявлять ишемию миокарда во время нагрузки, но и предоставляет возможность оценивать распространенность и выраженность развивающихся при этом на-

рушений локальной сократимости [1]. Критерием ишемии считается преходящая диссинергия миокарда, а также снижение фракции выброса и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда. Достоинство этого метода диагностики БИМ в том, что он позволяет не только выявить ее наличие и определить локализацию ишемизированного участка миокарда, но и оценить нарушения систолической и диастолической функции миокарда, гемодинамические проявления БИМ [8].

Важным и информативным методом диагностики безболевого ишемии миокарда можно считать также радионуклидную вентрикулографию. Этот метод может быть использован для оценки функции левого желудочка: общей фракции выброса и регионарного движения стенки в покое и при физической нагрузке. Исследование основано на регистрации изменений состояния радиоактивного пула левого желудочка во время сердечного цикла с помощью гамма-камеры (вентрикулография). Компьютерная обработка полученных результатов позволяет оценить сократительную функцию как всего миокарда (по фракции выброса), так и отдельных его сегментов. Радионуклидную вентрикулографию можно проводить в условиях нагрузки (ВЭМ, тредмил, ЧПЭСС, фармакологические нагрузочные пробы). Признаками ишемии миокарда являются: изменения локального движения стенки левого желудочка, снижение фракции выброса, появление или расширение зон асинергии миокарда. Радионуклидная вентрикулография может использоваться для оценки прогноза ИБС [27].

Одним из перспективных методов диагностики жизнеспособного миокарда является контрастная эхокардиография. По наличию эффекта контраста в миокарде можно точно предсказать эффективность предполагаемой реваскуляризации. В отличие от коронароангиографии при контрастной эхокардиографии становится возможным точное определение зоны коллатерального кровоснабжения.

С помощью современных МР-томографов, позволяющих также контрастировать миокард и оценивать его функциональное состояние (прирост систолического утолщения при введении добутамина), этих недостатков можно избежать, однако дороговизна контрастной МР-томографии не позволяет широко использовать этот метод в диагностике ишемии миокарда [35].

Исследование коронарной перфузии.

Рентгеноконтрастное ангиографическое исследование до сих пор остается «золотым стандартом» диагностики поражения венечных артерий, определения выраженности и распространенности коронарного атеросклероза» (С.Т. Мацкеплишвили, 2001).

Коронарная ангиография является наиболее точным методом верификации диагноза ишемической болезни сердца [35]. Определение локализации и тя-

жести стеноза необходимо для решения вопроса о проведении аортокоронарного шунтирования или транслюминальной ангиопластики.

Существует прямая зависимость между общей длительностью ишемических эпизодов, количеством пораженных артерий и индексом проксимального стеноза, причем суммарная ишемия миокарда, определенная по показателям суточного мониторирования, увеличивается, по мере увеличения обструкции коронарных артерий [10]. Выявлено, что у 94% лиц хотя бы с одним эпизодом безболевого ишемии миокарда при коронарографии обнаруживается стенозирование коронарных артерий, причем у половины больных – не менее 2-х сосудов [8]. На основании результатов коронарографии можно рассчитать прогностический индекс и 5-летнюю выживаемость больных ИБС [10].

Большое практическое значение для выявления ишемии миокарда имеет определение перфузии миокарда с радиоактивным таллием – ^{201}Tl , который при внутривенном введении накапливается в кардиомиоцитах с интенсивностью, пропорциональной коронарной перфузии. При нарушении кровоснабжения миокарда у больных ИБС со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий на скинтиграмме появляются очаговые дефекты накопления изотопа ^{201}Tl , соответствующие зонам нарушения перфузии крови – ишемии. Дефект накопления изотопа соответствует бассейну кровоснабжения пораженной артерии, при поражении 2-3 коронарных артерий регистрируется несколько зон гипоперфузии. Количество и размеры дефектов распределения изотопа коррелируют с риском острых сердечно-сосудистых катастроф в ближайшем будущем и смертностью больных.

Для выявления ишемии миокарда целесообразно проводить скинтиграфию с ^{201}Tl в условиях нагрузочных проб, т.е. с применением тредмила, ВЭМ, ЧПЭС, фармакологических проб. В состоянии покоя дефекты накопления изотопа соответствуют крупноочаговому постинфарктному кардиосклерозу [27].

Исследование метаболизма миокарда. Для исследования метаболической активности, скорости поступления субстратов или оценки других функциональных процессов в миокарде разработаны методы с применением радиоактивных маркеров. В настоящее время синтезировано большое количество радиоактивных маркеров, позволяющих изучать разные аспекты метаболизма эндогенных субстратов в миокарде. В зависимости от физических характеристик изотопа, используют два основных метода визуализации: однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

При проведении ОЭКТ с целью оценки регионарного метаболизма миокарда используют радиоактивные изотопы йода – ^{123}I и ^{131}I . В настоящее время в

кардиологических исследованиях применяют меченые радиоактивным йодом свободные жирные кислоты (СЖК) или их аналоги. Их используют для неинвазивных исследований метаболизма жирных кислот в миокарде человека [33]. Большинство современных данных убедительно свидетельствует о прогностической значимости метода ОЭКТ в оценке перфузии миокарда, изменений фракции выброса и локальной сократимости ЛЖ [7].

О метаболической активности миокарда можно судить с помощью метода позитронно-эмиссионной томографии. В последние годы было синтезировано большое количество соединений, которые можно использовать для изучения метаболизма миокарда методом ПЭТ. При исследованиях метаболических реакций в миокарде человека наибольшее распространение получили пальмитат и ацетат, меченые радиоактивным углеродом ^{11}C (оценка метаболизма жирных кислот) и ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (определение регионарного потребления миокардом глюкозы). Регионарный кровоток оценивается при помощи рубидия-82 или аммиака, меченого ^{13}N [33].

Существует еще один метод визуализации метаболизма миокарда – это магнитно-резонансная томография (МРТ). Для оценки энергетического метаболизма при МРТ использование ^3P позволяет получить информацию об АТФ, креатининфосфате, неорганических фосфатах, фосфатах сахаров и внутриклеточном рН. Однако с помощью данного метода нельзя выяснить, по какому метаболическому пути образуются высокоэнергетические фосфаты. Применение для МРТ субстратов, меченых ^{13}C , позволяет оценить активность цикла трикарбоновых кислот, захват глюкозы и обмен гликогена [15].

Эпизоды безболевой ишемии миокарда характеризуются нарушением регионарного кровотока, а также регионарного потребления миокардом глюкозы, что хорошо констатируется методами позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Однако эти методы визуализации метаболических процессов очень дороги и не могут быть рекомендованы для широкого применения [27].

Лечение болевой и безболевой ишемии миокарда.

Основной целью лечения больных ишемической болезнью сердца является полное устранение всех эпизодов ишемии миокарда – как болевых, так и безболевых, что является средством профилактики возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти. Классический подход к лечению ишемической болезни сердца включает в себя вмешательства, направленные либо на увеличение доставки кислорода к сердечной мышце, либо на уменьшение потребности миокарда в кислороде. Существенных различий в терапии болевой и безболевой форм ишемии, с учетом

единства их патогенеза, в настоящее время нет [15].

Существует три основных направления в лечении ИБС: антитромботическое, антиатеросклеротическое и антиишемическое (или антиангинальное). Лекарственные препараты, влияющие на липиды или снижающие риск тромбообразования, существенно улучшают прогноз как в отношении частоты развития инфаркта миокарда, так и внезапной смерти [20].

Антиишемическое (или антиангинальное) направление лечения ИБС включает в себя использование лекарственных средств, немедикаментозных методов лечения и коронарной хирургии [24].

В настоящее время кардиохирургические вмешательства занимают все большее место в лечении всех форм ИБС, что позволило в ряде стран на 35-47% снизить смертность от ИБС.

Восстановление адекватного кровоснабжения миокарда (прямая реваскуляризация миокарда) закономерно приводит к исчезновению болевой и безболевой ишемии миокарда, уменьшению дисфункции желудочков, электрической нестабильности миокарда, значительно отдаляет сроки развития острых форм ИБС, внезапной смерти [24].

Мета-анализ рандомизированных исследований с целью сравнения эффективности медикаментозного и хирургического лечения показал, что АКШ обеспечивает улучшение отдаленной выживаемости пациентов, у которых медикаментозная терапия сопровождается умеренным и высоким риском. Было отмечено, что через 5 лет после АКШ прогрессивно снижалась летальность и улучшалось качество жизни по сравнению с медикаментозным лечением; в дальнейшем, через 10-12 лет, показатели качества жизни и выживаемости в обеих группах становились аналогичными. Следовательно, наибольшей абсолютной пользы вмешательства можно ожидать у пациентов с наибольшим риском, сопровождающим медикаментозную терапию.

Катетеризационные методы улучшения проходимости коронарных артерий (коронарная ангиопластика) основаны на восстановлении нормального просвета сосуда в результате его дилатации и/или уничтожения атеросклеротической бляшки, являющейся причиной стеноза, с помощью катетера, введенного в коронарный сосуд.

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика широко используется в лечении больных стабильной стенокардией напряжения. Проведение баллонной ангиопластики восстанавливает адекватный кровоток в 90-95% случаев. В настоящее время стали использовать стенты, что позволило почти вдвое снизить число рестенозов после проведения коронарной ангиопластики [24].

При определенных видах поражений могут быть использованы альтернативные методы вмешательства. К данным методам относятся лазерная ангиоп-

ластика, роторная ангиопластика и катетерная атеректомия [20, 24].

Пока еще нет убедительных доказательств, что ЧТКА более эффективна, по сравнению с лекарственной терапией, в отношении устранения риска развития инфаркта миокарда или предупреждения смерти у больных со стабильной стенокардией напряжения (проведено всего три рандомизированных исследования). Однако, согласно результатам исследования АСМЕ, было отмечено, что после ЧТКА почти на 20% чаще снижалась частота приступов стенокардии, и улучшались результаты нагрузочных тестов по сравнению с медикаментозной терапией. А исследование АСIP привело к заключению, что полная реваскуляризация при помощи АКШ или ЧТКА, проведенная пациентам высокого риска с бессимптомной ишемией и ангиографически значимой ИБС, обеспечивает лучшие результаты, чем медикаментозное лечение. Следовательно, основываясь на ограниченном количестве данных, полученных в рандомизированных исследованиях, был сделан вывод, что в качестве начальной стратегии лечения большинства пациентов с I и II функциональным классом стенокардии следует выбрать медикаментозную терапию, а ЧТКА и АКШ уместно использовать для терапии более тяжелых форм ИБС [17].

Медикаментозное лечение.

Лекарственная терапия больных стенокардией направлена на предотвращение осложнений коронарного атеросклероза и уменьшение тяжести клинических проявлений. Положительный эффект антиангинальных и антиишемических препаратов сопровождается уменьшением частоты как болевых, так и безболевых эпизодов ишемии миокарда. У больных с полностью безболевой ишемией миокарда доказательством эффективности лечения могут служить только уменьшение частоты и продолжительности безболевых эпизодов ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и увеличение порога возникновения ишемического снижения сегмента ST при проведении пробы с физической нагрузкой [25].

Ведущее место в лечении ИБС занимают антиангинальные или антиишемические препараты, способные предотвращать возникновение ишемии миокарда. Особенно эффективны в терапии болевой и безболевой ишемии миокарда нитраты, антагонисты кальция и бета-блокаторы.

Антагонисты кальция вызывают коронарную и периферическую вазодилатацию. Кроме того, релаксация гладких мышц и снижение постнагрузки, наряду с отрицательным инотропным воздействием некоторых представителей этого класса препаратов, снижает потребление миокардом кислорода. Ряд авторов придерживается мнения, что антагонисты кальция являются средством выбора при лечении больных безболевой ишемией миокарда. Влияя преимущественно на тонус

эпикардиальных коронарных сосудов, антагонисты кальция уменьшают коронарное сопротивление и повышают коронарный кровоток, воздействуя, таким образом, на один из основных механизмов патогенеза БИМ. Имеется мнение, что антагонисты кальция особенно эффективны при лечении больных с БИМ при ангиографически измененных коронарных сосудах [8].

Основные побочные явления, наблюдаемые при приеме антагонистов кальция, это – диспепсия, гиперемия лица, брадикардия, тахикардия, головокружение, отеки ног. Антагонисты кальция, следует иметь в виду, когда бета-блокаторы противопоказаны или неэффективны [20].

Нитраты – самые известные препараты из группы вазодилаторов, применяемых в практической кардиологии. В настоящее время для лечения различных форм ИБС используются три органических нитрата – глицерола тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат. Органические нитраты являются донаторами оксида азота (NO), который, запуская ряд метаболических реакций, обуславливает вазодилатирующий эффект. Нитраты вызывают венодилатацию уже при назначении очень малых доз препаратов. Выраженность артериальной вазодилатации прямо пропорциональна дозе органических нитратов [29].

Вазодилатирующий эффект нитратов реализуется через снижение потребности миокарда в кислороде и улучшение миокардиальной перфузии. Снижение потребности миокарда в кислороде достигается за счет уменьшения объема левого желудочка, артериального давления и, главным образом, уменьшения преднагрузки. Снижение среднего давления в аорте также может быть результатом снижения периферического сосудистого сопротивления. Нитраты также обладают антиромботическим и антиромбоцитарным эффектом [10].

Пролонгированные формы нитратов выходят на первое место при длительной поддерживающей терапии хронических форм ИБС. В широко распространенных препаратах изосорбида динитрата активным метаболитом является изосорбид-5-мононитрат, который имеет период полужизни в плазме крови от 4 до 5 часов [12]. Изосорбид-5-мононитрат оказывает выраженное антиангинальное действие. Отмечено, что изосорбида-5-мононитрат способен предотвращать возникновение безболевой ишемии миокарда [26]. По данным некоторых исследований применение изосорбида-5-мононитрата позволяет почти вдвое снизить частоту возникновения безболевой ишемии миокарда, ее общую продолжительность, достоверно снизить частоту выявления БИМ при исследовании сократительной функции миокарда [8].

Основной проблемой, которая возникает при регулярном приеме нитратов, является развитие толерантности. Толерантность распространяется не только на

антиангинальный и гемодинамический эффекты, но также на их антиагрегационное действие. Нитраты часто обладают таким побочным действием, как головная боль, возникающая вследствие дилатации сосудов головного мозга. К менее частым побочным эффектам можно отнести гипотонию, пресинкопальные или синкопальные состояния, брадикардию. Нитраты противопоказаны больным с закрытоугольной формой глаукомы, повышением внутричерепного давления [10].

Кроме того, доказано, что прием недостаточно эффективных доз нитратов повышает болевой порог, вызывая, тем самым, увеличение числа безболевых эпизодов и даже появление подобных эпизодов у таких больных, которые до начала лечения имели только болевые смещения сегмента ST. В настоящее время не получено данных, доказывающих положительное влияние нитратов на прогноз больных ИБС [26].

Бета-адреноблокаторы являются не только антиангинальными препаратами, одновременно они обладают способностью предупреждать развитие осложнений ИБС у больных с высоким риском и улучшать за счет этого прогноз заболевания [4].

По своим фармакодинамическим свойствам БАБ неоднородны. Наиболее часто БАБ классифицируются в зависимости от следующих свойств: кардиоселективность, внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА), наличие вазодилатирующих свойств, продолжительность адреноблокирующего действия. Положительное терапевтическое действие БАБ на больных с ИБС и стенокардией осуществляется за счет суммирования отдельных эффектов. Конечным и самым главным эффектом бета-адреноблокаторов является снижение потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения ЧСС, системного АД и сократительной способности миокарда при сохраняющемся в условиях ИБС недостатке кровоснабжения кардиомиоцитов и в условиях физического напряжения. В связи с увеличением коллатерального кровотока и перераспределением коронарного кровотока в пользу ишемизированных субэндокардиальных слоев миокарда увеличивается доставка кислорода к миокарду.

Кроме того, бета-адреноблокаторы угнетают хронотропную функцию миокарда, снижают возбудимость миокарда желудочков, обуславливая антиаритмический и антифибрилляторный эффекты, а также ослабляют кардиотоксические аритмогенные эффекты катехоламинов. Немаловажным является антиагрегантное действие, присущее некоторым бета-адреноблокаторам и не связанное непосредственно с бета-блокирующей активностью этих препаратов.

Существует мнение, что бета-адреноблокаторы могут рассматриваться в качестве антиангинальных препаратов первого ряда для длительного лечения большинства больных со стабильной стенокардией напря-

жения и безболевой ишемией миокарда. Отмечено уменьшение числа эпизодов и продолжительности преходящих смещений сегмента ST (болевых и безболевых) у больных стенокардией напряжения под влиянием различных бета-блокаторов (подобные данные получены в рандомизированных многоцентровых исследованиях: ASIST, TIBET, TIBBS) [4,6,16]. Бета-блокаторы обладают также не только антиангинальным, но и кардиопротективным действием. БАБ без внутренней симпатомиметической активности улучшают жизненный прогноз за счет снижения смертности и частоты повторного инфаркта миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда, и уменьшают риск его развития у больных с артериальной гипертензией (Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, 1994).

Недостатком бета-адреноблокаторов служит относительно широкий спектр противопоказаний к их назначению и наличие побочных эффектов (резкая брадикардия, гипотония, развитие атриовентрикулярных блокад и др.).

Данные о сравнительном эффекте разных препаратов при безболевой ишемии миокарда противоречивы. По одним данным, наиболее эффективными при, так называемых, циркадных эпизодах БИМ, считаются бета-блокаторы, если нет противопоказаний к их назначению. По другим данным показана эффективность пролонгированных форм нитратов у больных стабильной стенокардией с эпизодами безболевой ишемии миокарда [8,12]. Однако не существует убедительных доказательств, позволяющих отдать предпочтение длительно действующим нитратам или антагонистам кальция, при длительном лечении стенокардии и безболевой ишемии [10]. Более того, в некоторых исследованиях (Р. С. Водопьянова, 1992; В.И. Метелица, 1996) было отмечено парадоксальное увеличение частоты БИМ приблизительно у 20% больных со стенокардией напряжения II-III ФК при приеме антагонистов кальция и нитратов.

При всем различии механизмов действия, описанных выше групп препаратов, главным, с точки зрения антиангинального эффекта, является улучшение коронарного кровотока и снижение потребности миокарда в кислороде, т.е. преимущественно их влияние осуществляется за счет изменения коронарной и системной гемодинамики. Однако возможности этих лекарственных средств нередко оказываются недостаточными для предупреждения развития стенокардии. Определенного аддитивного эффекта пытаются достичь при комбинированном назначении этих лекарств. Однако результаты таких лекарственных сочетаний нередко остаются неудовлетворительными. Метаанализ клинических исследований (Michaelidis AP et al. , 1997, TIBET, IMAGE и др.), где изучалась эффективность комбинированной терапии антиангинальными препаратами, подтвердил, что комбинация двух гемодинамически активных пре-

паратов оказывается не более эффективной, чем применение одного препарата. У ряда больных суммируются побочные эффекты [28]. Кроме того, эти препараты не устраняют метаболические нарушения, которые наблюдаются у больных со стенозом коронарной артерии при повышении нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Метаболические аспекты антиангинальной терапии. Альтернативным подходом к лечению ишемической болезни сердца является уменьшение степени метаболического повреждения, возникающего при определенном уровне ишемии [9]. Это направление получило название цитопротективного или метаболического [13]. Для защиты клеток от действия ишемии можно использовать два подхода: а) усилить метаболизм глюкозы, стимулируя окислительное декарбоксилирование; б) блокировать окисление жирных кислот в миокарде и активизировать, тем самым, окислительное декарбоксилирование. Сочетание этих подходов обеспечивает цитопротекцию миокарда [31]. Медикаментозная оптимизация энергетического метаболизма миокарда без какого-либо прямого отрицательного гемодинамического, инотропного или хронотропного воздействия может оказать положительный эффект у больных ИБС, особенно в тех случаях, когда на фоне приема стандартных антиангинальных препаратов в максимально переносимых дозах у больных сохраняются приступы стенокардии [18].

В настоящее время применяется несколько типов препаратов, каждый из которых по-своему оптимизирует энергетический обмен во время ишемии. Среди воздействий цитопротекторов, применяемых в настоящее время, на энергетический метаболизм миокарда можно выделить следующие: 1) неспецифическое или неселективное ингибирование окисления жирных кислот, 2) фермент-специфическое регулирование метаболизма жирных кислот и глюкозы [9].

Неспецифические модуляторы метаболизма миокарда.

Глио-сиз (пиридоксинил-глиоксилат) — в условиях ишемии вызывает активацию анаэробных процессов в миокарде, оказывает защитное действие на ультраструктуру миокарда при гипоксии.

Цитохром С (цитомак) — активирует тканевое дыхание и улучшает переносимость миокардом гипоксии.

Олифен — улучшает переносимость гипоксии за счет увеличения утилизации кислорода митохондриями и повышения сопряженности окислительного фосфорилирования.

Фосфаден (аденозин-5-монофосфат) — улучшает метаболизм в миокарде, обладает антиагрегантным и сосудорасширяющим действием.

Натрия аденозинтрифосфат — оказывает положительное влияние на метаболические процессы в миокарде и коронарное кровообращение.

Специфические модуляторы метаболизма миокарда.

~ *Антагонисты карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (КПТ-1):* этомоксир, оксифеницин, метилпальмоксират. КПТ-1 — основной лимитирующий фермент окисления жирных кислот. Этомоксир оптимизирует энергетический метаболизм и усиливает расщепление глюкозы, угнетая перенос жирных кислот из цитоплазмы клеток в митохондрии. Таким образом, этомоксир стимулирует окисление глюкозы и ингибирует бета-окисление жирных кислот. Однако эти препараты не применяются в клинике из-за высокого риска развития такого побочного эффекта, как гипертрофия миокарда, и из-за незначительного влияния на сократительную функцию.

~ *Прямые активаторы пируватдегидрогеназного (ПДГ) комплекса.* Дихлорацетат — прототип этого класса препаратов, является ингибитором киназы ПДГ и блокирует фосфорилирование — инактивацию ПДГ комплекса. Стимуляция окисления глюкозы и лактата приводит к увеличению доли ацетил-КоА углеводного происхождения. Окисление глюкозы при этом возрастает за счет подавления распада жирных кислот в результате ингибирования как бета-окисления жирных кислот в митохондриях, так и транслокации жирных кислот, осуществляемой КПТ-1 (опосредованно). В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что дихлорацетат обладает антиишемическими свойствами, а также ускоренно восстанавливает сократительную функцию миокарда в постишемическом периоде.

~ *Модуляторы митохондриального ацетил-КоА:* L-карнитин и пропионил-L-карнитин. Помимо участия в регуляции захвата жирных кислот в митохондриях (связывает токсические метаболиты СЖК, накапливающиеся в сердце при ишемии), L-карнитин является компонентом основной транспортной системы, осуществляющей перенос ацетил-КоА из митохондрии в цитозоль. Благодаря снижению уровня митохондриального ацетил-КоА, L-карнитин и его аналог — пропионил-L-карнитин — стимулируют окисление глюкозы и благотворно влияют на функциональное состояние миокарда (улучшают метаболизм пирувата, снижают образование лактата, уменьшают ацидоз). В клинических исследованиях как карнитин, так и пропионил-L-карнитин проявили антиишемические свойства. У больных со стабильными формами ИБС эти препараты повышают устойчивость к физическим нагрузкам и увеличивают порог ишемии, однако данных о влиянии на безболевую ишемию миокарда нет [21,31].

Милдронат является структурным аналогом карнитина, регулирует карнитин-зависимый метаболизм жирных кислот на фоне оптимизации альтернативных путей энергопродукции и снижения потребления экзогенного кислорода. В клинических исследованиях, где изучалась эффективность милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения, было отмечено на

фоне терапии милдронатом уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение инотропной функции миокарда и хорошая переносимость препарата. В этих исследованиях не было изучено влияние милдроната на безболевою ишемию миокарда [23,11].

~ *Производные пиперазина.*

Ранолазин стимулирует окисление глюкозы и ингибирует бета-окисление жирных кислот как во время, так и при отсутствии ишемии. Было показано, что этот препарат эффективен при хронической стабильной стенокардии: уменьшает количество приступов и улучшает переносимость физической нагрузки (продолжительность нагрузки до появления болевого приступа). В экспериментальных данных отмечено снижение образования лактата в ткани (параллельно активации ПДГ комплекса) и уменьшение высвобождения цитозольных маркеров повреждения кардиомиоцитов в условиях ограниченной перфузии в присутствии ранолазина. В присутствии этого препарата также отмечается более быстрое и полное восстановление сократительной функции миокарда и подавление окисления жирных кислот во время реперфузии [21]. По данным международного мультицентрового клинического исследования CARISA, ранолазин увеличивает способность к физической нагрузке и дает дополнительный антиангинальный эффект у больных ИБС с тяжелой хронической стенокардией, принимающих стандартные дозы атенолола, амлодипина или дилтиазема, без отрицательного влияния на выживаемость на протяжении 1-2 лет лечения. Не выявлено данных о влиянии ранолазина на безболевою ишемию миокарда [36].

Триметазидин занимает первое место в ряду широко применяемых антиангинальных препаратов, механизм действия которых можно определить как оптимизацию энергетического метаболизма [21]. Этот препарат оказывает защитное действие на ишемизированный миокард, не влияя на соотношение между обеспечением и потребностью миокарда в энергетических субстратах, т.е. триметазидин не влияет ни на кровоснабжение, ни на потребление кислорода миокардом [30]. Триметазидин селективно угнетает «длинноцепочечную» 3-кетоацил-КоА-тиолазу — последний фермент, участвующий в бета-окислении жирных кислот. Ингибируя окисление жирных кислот, триметазидин приводит к значительному увеличению активности ключевого фермента окисления глюкозы — пируватдегидрогеназы. Это способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону окисления глюкозы, уменьшению ацидоза и накоплению ионов натрия и кальция в клетках миокарда, обеспечивая, тем самым, защиту мембранных структур клетки и поддержку сократительной функции миокарда в условиях ишемии. Кроме того, триметазидин препятствует агрегации тром-

боцитов за счет подавления биосинтеза тромбосана А₂, а также подавляет накопление и активацию нейтрофилов в зоне ишемии и индуцирует их апоптоз [19].

Необходимо подчеркнуть протективное действие триметазидина в отношении перекисного окисления липидов и увеличения проницаемости клеточных мембран для натрия, индуцированных свободными радикалами кислорода [30]. Триметазидин также оказывает выраженное цитопротективное действие на миокард посредством стимуляции внутриклеточного обмена фосфолипидов и ускоренного обновления повреждающихся фосфолипидных мембранных структур.

Триметазидин является препаратом, антиишемические свойства которого не обусловлены гемодинамическими эффектами — такими, как коронарная вазодилатация или снижение артериального давления. Кроме того, триметазидин обладает высокой антиангинальной эффективностью [18], улучшает функциональное состояние ЛЖ в покое и повышает ишемический порог, достигаемый пациентом при физической нагрузке. В основе всего этого лежит кардиопротективное действие препарата [30]. По некоторым данным литературы, триметазидин оказывает опосредованное антиоксидантное действие [19]. Триметазидин также уменьшает региональную дисфункцию миокарда в покое и при ишемии, вызванной нагрузкой, у больных с хронической коронарной недостаточностью, не влияя на гемодинамические показатели, которые определяют потребление кислорода в миокарде [32]. Помимо клинической эффективности, триметазидин обладает превосходным профилем переносимости, не вызывая нежелательных побочных эффектов [30].

Триметазидин улучшает клинический статус больных ИБС. В клинических исследованиях была доказана терапевтическая эффективность триметазидина как при монотерапии (Dalla-Volta et al., 1990; TEMS, 1994), так и в комбинации с гемодинамически активными препаратами (Levy S., 1982; Michaelides A.P., 1997), что позволило Европейскому обществу кардиологов рекомендовать триметазидин для лечения больных стенокардией напряжения [20]. По данным исследования TEMS, на фоне терапии триметазидином отмечалось уменьшение частоты безболевых эпизодов ишемии миокарда, однако в меньшей степени, по сравнению с уменьшением количества болевых эпизодов.

Таким образом, благодаря цитопротективному механизму действия, высокой антиангинальной эффективности и способности уменьшать количество эпизодов ишемии, триметазидин показан и в качестве монотерапии, и в комбинации с гемодинамически активными антиангинальными препаратами больным стабильной стенокардией с эпизодами безболевой ишемии миокарда.

Литература

1. Алехин М.Н., Божьев А.М., Морозова Ю.А. Возможности стресс-эхокардиографии с тредмиллом в оценке безболевой ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. — 2000. — №11. — с. 13-16.
2. Алмазов В.А., Трешкур Т.В., Гудкова А.Я. Оценка антиангинального и гемодинамического эффекта однократного и регулярного приема изосорбид-5-мононитрата. Кардиология. — 1998. — №2. — с. 25-28.
3. Анчиполовская Н.Г., Барт Б.Я., Башинский С.Е. «Немая» ишемия миокарда: сравнительная оценка методов выявления, клиническое и прогностическое значение. Кардиология. — 1994. — №5. — с. 82-85.
4. Аронов Д.М. Роль бета-блокаторов в лечении стабильной стенокардии. Русский медицинский журнал. — 2000. — Том 8. — №2. — с. 71-77.
5. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 296 с.
6. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Кондратьев В.В. Эффективность основных антиангинальных препаратов у больных со стенокардией в зависимости от наличия безболевых эпизодов ишемии миокарда. Кардиология. — 1998. — №2. — с. 20-24.
7. Бэкс Дж.Дж., Клейн Л.Дж., Слэф Г. В. Применение методов визуализации метаболических процессов при оценке ишемии и жизнеспособности миокарда. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2002. — №8. — с. 7-14.
8. Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С. и др. Безболевая ишемия миокарда. «Тетрафарм». — М. — 1995. — С.103.
9. Джексон Г. Цитопротективные лекарственные препараты, используемые для лечения больных стабильной стенокардией. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №4. — с. 7-8.
10. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца, Американского Кардиологического Колледжа и Американского Колледжа Докторов Американского общества терапии. Пер с англ/JACC Vol. 33, No. 7, 1999.
11. Забела П.В. и соавт. Опыт клинического применения милдроната у больных стенокардией // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — с. 149-152.
12. Казачкина С. С., Лупанов В. П., Васильева Н. Н. Применение препарата изосорбид-5-мононитрата — Эфокс лонг — у больных стабильной стенокардией напряжения и безболевой ишемией миокарда//Кардиология. — 2002. — №4. — с. 7-10.
13. Карпов Ю.А. Метаболические аспекты современной антиангинальной терапии. Международный Медицинский Журнал. —2001. — №5. — с. 127-129.
14. Карпов Ю.А. Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста. Международный Медицинский Журнал. — 1999. — №3-4. — с. 139-143.
15. Кнуты Дж. Визуализация субстратного метаболизма в миокарде с помощью позитронной эмиссионной томографии. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №5. — с. 17-20.
16. Козиолова Н.А. Оценка эффективности триметазидина, атенолола и их комбинаций с изосорбидом динитратом при безболевой ишемии миокарда // Кардиология. — 2000. — №11. — с.50.
17. Коронарное шунтирование. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца, Американского Кардиологического Колледжа. Пер. с англ/JACC Vol. 34, No. 4, 1999.
18. Лаллоузт А. Триметазидин увеличивает обмен фосфолипидов в кардиомиоцитах желудочков. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №4. — с. 9-11.
19. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина // Кардиология. — 2001. — №3. — с. 21-28.
20. Лечение больных стабильной стенокардией напряжения. Рекомендации целевой группы Европейского Кардиологического Общества. Пер. с англ // Eur. Heart J. — 1997. — V. 18, 394-413.
21. Лопасчук Г.Д., Кантор П.Ф., Дик Дж.Р. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы: новый подход к лечению ишемической болезни сердца? Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Том 21. — №2. — с. 21-28.
22. Лупанов В.П. Применение нитратов при стенокардии. Русский медицинский журнал. — 2000. — Том 8. — №2. — с. 65-70.
23. Люсов В.А. и соавт. Клинико-экспериментальные данные о влиянии милдроната на коронарное кровообращение // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — с. 85-90.
24. Люсов В.А., Волон Н.А., Гордеев И.Г. Реваскуляризация миокарда. — М.: ООО «МАКС Пресс». — 2000. — 18 с., ил.
25. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — №1. — с. 76-83.
26. Марцевич С.Ю. Применение изосорбид-5-мононитрата для лечения ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2000. — №4. — с. 87-90.
27. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов: — М.: Мед. лит., 2002. — 464 с.: ил.
28. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология. — 2000. — №9. — с. 106-119.
29. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Нитраты. — Москва, ЗАО «Информатик». — 1998. — 43 с., ил.
30. Чирчия С.Л. Метаболизм миокарда при стенокардии. Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Выпуск 60. — Том 21. — №2. — с. 45-49.
31. Чирчия С.Л., Фрагассо Г. Влияние на метаболизм при ишемической болезни сердца. Пер. с англ. Миокардиальная цитопротекция: от стенокардии до тромболитика / Материалы сателлитного симпозиума XIV Конгресса Европейского Кардиологического Общества. — 1992. — с. 2-5.
32. Чирчия С.Л., Фрагассо Г., Дабровски П. Влияние триметазидина на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Пер. с англ // Международный Медицинский Журнал. — 1999. — №1-2. — 36-39.
33. Шелберт Х.Р. Изучение метаболических процессов в миокарде человека с помощью методов позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Выпуск 60. — Т.21. — №2. — с. 54-64.
34. Шлант Р.К., Александер Р.В. (редакторы). Клиническая кардиология. Пер. с англ. — М.; СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 1998. — 576 с., ил.
35. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: ключи к диагнозу. — 2-е изд., испр. М.: Видар, 1998. — 336 с.: ил.
36. Chaitman B.R., Barr R.L., Parker J.O. et al. For the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. A Randomized Controlled Trial//JAMA 2004; 291: 309-316.
37. Deanfield J.E., Shea M. et al. Transient ST-segment depression as marker of myocardial ischemia during daily life//Am. J. Cardiol. 1984. 54: 1195-1200.
38. Fuster V., Fallon J.T., Nemerson Y. Coronary thrombosis//Lancet 1996; 348 Suppl 1: S7-10.
39. Libbi P. Molecular bases of the acute coronary syndromes//Circulation 1995; 91:2844-50.
40. Rozanski A, Bergman D. Silent myocardial ischemia: pathophysiology, frequency of occurrence, and approaches toward detection//Am. Heart J. 1987; 114: 615-626.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРЫ. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

А.А. ТЕСЛЕВ
В.В. СОРОКИН
С.А. МИНИНА
М.А. БУРАКОВА
Е.М. ПУЧКОВА

*Санкт-Петербургская
государственная
химико-фармацевтическая
академия*

*e-mail:
andrew.teslev@pharminnotech.com*

В статье представлен обзор технологических аспектов создания современных метаболических кардиоцитопротекторов, предназначенных для лечения и профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Описаны их свойства и технологии, исходя из представлений об особенностях их действия и технологических подходов в разработке и производстве лекарственных препаратов на их основе.

Показаны возможности применения современных фармацевтических технологий для повышения эффективности лечения ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, антиоксиданты, разработка состава, разработка технологии, лекарственные формы, таблетки.

Первоначальные результаты применения неспецифических активаторов обмена веществ привели к тому, что метаболическая терапия на некоторое время выпала из методов лечения и профилактики ИБС. Лишь с раскрытием механизмов нарушения метаболизма при ишемии появилась возможность целенаправленно влиять на эти процессы. Этим было положено начало новому направлению антиангинальной терапии – миокардиальной цитопротекции. Его идея заключается в переключении метаболизма ишемизированного миокарда с окисления жирных кислот (ЖК) на более экономичный путь утилизации глюкозы, в результате которого снижается потребность миокарда в кислороде и повышается устойчивость клеток к ишемии [1].

В последние годы интерес к метаболической кардиопротекции заметно возрос. С одной стороны, это обусловлено ограниченными возможностями традиционной фармакотерапии. Препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны, преимущественно когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от метаболических изменений, которые составляют основу прогрессирования патологического процесса [2]. С другой стороны, формируются новые представления об ишемии как сущности проявления ИБС [1]. По мнению Р.А. Poole-Wilson, ишемия является не только результатом нарушения баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, но и результатом нарушения энергообеспечения миокарда и равновесия между использованием АТФ и кровоснабжением [3, 4]. Недостаток же кислорода вызывает изменения метаболизма кардиомиоцитов. лишний В связи с этим назначение кардиоцитопротекторов с целью защиты миокарда при ишемии является патогенетически обусловленным [5].

Целью настоящего исследования является обзор свойств и технологий современных метаболических кардиоцитопротекторов, применяемых для профилактики и лечения ИБС, исходя из представлений об особенностях их действия и технологических аспектах разработки и производства лекарственных препаратов на их основе.

Кардиоцитопротекторы являются препаратами различных химических групп, их механизм действия включает в себя улучшение клеточного энергетического метаболизма и уменьшение содержания пероксидов в сосудистой стенке и крови.

Классификации кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта представлены в работах [1, 6, 7, 8, 9].

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы

1.1. Средства, тормозящие окисление ЖК

Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление свободных ЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся широко распространённые в СНГ триметазидин и мельдоний [6].

На сегодняшний день **триметазидин** достаточно хорошо изучен и широко используется в клинической практике [6, 9]. Не влияя на параметры гемодинамики, препарат оказывает антиишемическое действие, уменьшая количество приступов стенокардии и увеличивая время нагрузки, способствует уменьшению частоты и продолжительности эпизодов безболевого ишемии миокарда, улучшению общей и локальной сократимости, оказывает не прямое антиоксидантное действие, повышая активность защитных антиоксидантных систем и уменьшая процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 9]. Его клиническая эффективность доказана как при монотерапии, так и в составе комплексного лечения (клинические исследования TRIMPOL-I, TACT, ТРИ-УМФ, ПРИМА и др.) [6,10]. Применение триметазида при стабильной стенокардии одобрено рекомендациями Европейского кардиологического общества [6, 10].

Описан способ получения пролонгированной композиции триметазида дигидрохлорида, включающий следующие технологические стадии: а) смешение триметазида, поливинилпирролидона и кальция фосфата дигидрата, увлажнение полученной смеси водой, гранулирование и сушка; б) смешение полученного гранулята с гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ); в) опудривание смеси магния стеаратом и коллоидным диоксидом кремния; г) прессование [11].

Запатентована матрица для получения таблеток с пролонгированным высвобождением триметазида, содержащая комбинацию нескольких производных целлюлозы, выбранных из ГПМЦ и гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), в сочетании с Пласдоном S-630. Порошки триметазида, лактозы, ГПМЦ, кальция фосфата дигидрата, кремния диоксида, МКЦ и Пласдона S-630 смешивают, увлажняют 5,5% раствором ГПЦ, гранулируют, сушат, проводят сухое гранулирование, опудривают смесью соли стеариновой кислоты и талька, прессуют и наносят плёнкообразующую суспензию в псевдооживленном слое. Недостатками такого способа являются довольно сложные составы и способы получения и, особенно, высокие температуры, которым подвергаются смеси ингредиентов при получении указанных композиций [11].

Разработана матричная таблетка, содержащая триметазидин, полимер метакриловой кислоты, воск и вспомогательные вещества. На таблетки-ядра наносят плёночное покрытие. Такая лекарственная форма (ЛФ) обеспечивает пролонгирование антиишемического эффекта до 8 или 12 ч и прием препарата 1 или 2 раза в сутки [11].

Мельдоний – синтетический аналог γ -бутиробетаина, является конкурентным ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы – фермента, ответственного за биосинтез карнитина, в результате чего средство нарушает транспорт ЖК в митохондрии и, следовательно, меньшее их количество вступает в реакции окисления [1, 12]. С одной стороны, он вызывает ограничение транспорта в клетки активированных форм ЖК, с другой – задерживает их накопление внутри клеток [13].

Известно использование фармацевтических композиций, содержащих мельдоний и соли кислоты янтарной, в твёрдой и жидкой ЛФ (патент RU №2005125660) [13]. Существует также фармацевтическая композиция, содержащая D-глюкуроновую кислоту, мельдоний и изотонический раствор [14].

Принимая во внимание важность изменений антиоксидантного статуса как одного из важнейших путей повышения антиишемической активности, можно считать необходимым повышение антиоксидантного действия препарата за счёт введения дополнительной антиоксидантной группы или введения других субстанций, обладающих подобным эффектом [13].

Ещё одним представителем класса ингибиторов окисления свободных ЖК является **ранолазин**. Наряду с частичной блокадой свободных ЖК препарат стимулирует гликолиз, вызывает селективное ингибирование позднего натриевого потока, снижает

индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием, тем самым улучшая перфузию и функциональные возможности миокарда. Ранолазин показал высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии (исследование MARISA) и в комбинации с бета-адреноблокатором (CARISA). Препарат обладает не только антиишемической, но и достаточной антиаритмической активностью [2, 15]. Он выпускается как для перорального, так и для внутривенного применения, но только таблетированная ЛФ с замедленным высвобождением (SR) по 500 мг и 1000 мг используются в клинической практике [15].

Запатентована ЛФ замедленного высвобождения, содержащая ранолазин, рН независимое связующее вещество (ГПМЦ) и один или несколько наполнителей (например, целлюлозу микрокристаллическую – МКЦ). Данный состав обеспечивает пролонгирование эффективного уровня ранолазина в плазме крови, по меньшей мере, в течение 12 ч [16].

Разработана ЛФ ранолазина замедленного высвобождения, в которой препарат находится в капсулированной ЛФ, включающий микросферы, содержащие ранолазин, покрытый МКЦ и полимерами, обеспечивающими замедленное высвобождение.

Известны препараты (патент US 6503911 B2) замедленного высвобождения ранолазина, которые включают смесь ранолазина и частично нейтрализованного рН зависимого связующего вещества, при помощи которого осуществляется контролирование скорости растворения ранолазина в водной среде во всем интервале значений рН среды желудка и кишечника. Было установлено, что в этом случае для получения дозированной ЛФ необходимо, по крайней мере, одно рН-зависимое связующее в сочетании с рН-независимым [16].

1.2. Средства, оказывающие прямую стимуляцию окисления глюкозы

Дальнейший поиск средств метаболического действия привёл к появлению новых кардиоцитопротекторов, среди которых большой интерес вызывает отечественный метаболический препарат **этилметилгидроксипиридина сукцинат** [17]. В ряде исследований было показано его положительное действие при остром коронарном синдроме, стабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, при некоторых видах аритмии [17].

Принципиальным отличием этилметилгидроксипиридина сукцината от триметазида является его способность активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что переключает клеточный метаболизм в условиях гипоксии на более кислородосберегающее направление энергообмена, нежели триметазидин [2, 9]. В то же время препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании значительно уменьшить клинические проявления окислительного стресса [2]. В локальных исследованиях препарат показал высокую антиишемическую и антиаритмическую эффективность при острых и хронических формах ИБС, а также у больных с сахарным диабетом [2, 6, 8]. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината защищает ишемизированные ткани от последствий окислительного стресса и способствует сохранению их функциональной активности [8].

Препарат выпускается в форме раствора для инъекций, таблеток и твёрдых желатиновых капсул. Его недостатком в форме 5% водного раствора является невысокая стабильность, в частности повышенная цветность раствора.

Составы твёрдых ЛФ на его основе также не всегда являются рациональными. Описанные в патенте RU 2065299 С1 таблетки содержат высокий процент вспомогательных веществ. Ядро таблетки характеризуется высоким содержанием крахмала картофельного и глины белой, при этом их сочетание не обеспечивает стабильного качества таблеток, даже на стадии изготовления ядро таблеток желтеет. Покрытие таблеток оболочкой на основе метилцеллюлозы, твина-80 и титана диоксида существенно усложняет технологию получения ЛФ [18].

В патенте RU 2144822 С1 описан состав массы для инкапсулирования, содержащей этилметилгидроксипиридина сукцинат, крахмал, ПВП, магния стеарат и тальк, при этом содержание крахмала почти эквивалентно содержанию действующего веще-

ства. Этот состав также не обеспечивает качество инкапсулируемой смеси (содержимое капсул кремоватого цвета) [18].

В патенте RU 2145855 С1 приведен состав порошка в капсулах, содержащий действующее вещество, крахмал, ПВП, МКЦ и лактозу, который также не обеспечивает стабильного качества порошка, суммарное содержание лактозы и крахмала от 29% до 53% приводит к пожелтению массы, несмотря на введение в состав МКЦ [18].

Введение в составах этилметилгидроксипиридина сукцината кислоты янтарной в качестве стабилизатора повышает качество гранулированных порошков, а также улучшает их технологические свойства при производстве. Механизм стабилизации соединения в литературе не описан, однако можно предположить, что добавление избытка кислоты янтарной предотвращает гидролиз субстанции, которая является её солью, что способствует повышению стабильности ЛФ. Кроме этого, являясь эндогенным метаболитом, она выполняет определенную биологическую роль, участвуя в энергетическом метаболизме клеточных мембран [18].

Некоторые составы как водного раствора для инъекций, так и таблетки и гранулированный порошок в капсулах содержат трилон-Б (до 0,2 масс.%). В состав таблеток также включают натрия крахмал гликолят в качестве супердезинтегранта и коллидон сL [18].

Увеличение стабильности растворов для инъекций этилметилгидроксипиридина сукцината обеспечивается введением в состав натрия метабисульфита, что позволяет увеличить срок годности препарата до 3 лет и более, улучшить параметры цветности раствора в течение всего срока годности при сохранении других параметров качества, что позволяет говорить об улучшении качества данной ЛФ [19].

Раствор для инъекций, содержащий этилметилгидроксипиридина сукцинат, кислоту янтарную, трилон Б и воду для инъекций неудобен при необходимости инфузионного капельного введения, поскольку требует дополнительных разбавлений. Удобным для применения, стабильным и эффективным является его изотонический раствор для инфузионного введения [20].

Предложена антиоксидантная и иммуностимулирующая композиция в виде порошка, включающая этилметилгидроксипиридина сукцинат, лития аскорбат и литонит. Получен малотоксичный препарат, обладающий высокой антиоксидантной активностью в сочетании с иммуностимулирующими свойствами [21].

За последние два десятилетия созданы и другие препараты, потенциально способные оказывать цитопротективный эффект за счет ингибирования карнитинпальмитоилтрансферазы-I (пергексиллин, этомоксир, оксфеницин, метилпальмоксират и др.) и прямой активации пируватдегидрогеназного комплекса (дихлороацетат). Эти препараты изучались в эксперименте, у некоторых из них выявлены нежелательные побочные эффекты, поэтому перспективы их клинического использования пока являются не совсем определёнными [1].

Прямые ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы-I **пергекселин** и **этомоксир** нарушают перенос длинноцепочечных ацильных групп на карнитин, что приводит к блокаде образования ацилкарнитина. Вследствие этого падает внутримитохондриальный уровень ацил-КоА и уменьшается соотношение НАДН₂/НАД, что сопровождается стимуляцией окисления глюкозы. Существуют отдельные данные о положительном влиянии препаратов на состояние обменных процессов и сократительную способность миокарда [2]. Для усиления фармакологического эффекта предложено использовать нитратные соли пергекселина.

К числу препаратов, способных уменьшить потребление ЖК, относится также **кислота никотиновая**. Ингибируя липолиз, она снижает концентрацию свободных ЖК в плазме крови, стимулируя тем самым процессы утилизации глюкозы и лактата в миокарде. Имеются положительные результаты экспериментальных и небольших клинических исследований, однако крупных плацебоконтролируемых исследований эффективности кислоты никотиновой не проводилось. Кроме того, многочисленные побочные эффекты ограничивают ее широкое клиническое применение [1].

К группе неспецифических активаторов метаболизма относится и **кокарбоксилаза** – коферментная форма витамина В, в присутствии которой происходит декарбоксилирование пирувата. Известно, что комплекс витаминов В₁, В₂, В₃ и РР положительно влияет на метаболизм глюкозы, однако изолированное применение какого-либо из этих витаминов не оказывает должного эффекта, более того, чрезмерное применение кокарбоксилазы может привести к гиповитаминозу В₂.

1.3. Средства, стимулирующие цитохромную цепь

Коэнзим Q₁₀ (убихинон) является эндогенным антиоксидантом и антигипоксантом с антирадикальным действием. Он защищает липиды биомембран от перекисного окисления, предохраняет ДНК и белки организма от окислительной модификации. Его защитная роль при ИБС обусловлена участием в процессах энергетического метаболизма кардиомиоцита и антиоксидантными свойствами.

Клинические исследования последних десятилетий показали терапевтическую эффективность коэнзима Q₁₀ в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза. В терапии больных ИБС его приём может сочетаться с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Однако препарат малоэффективен у больных с низкой толерантностью к физической нагрузке и при наличии высокой степени стенозирования коронарных артерий [9].

Коэнзим Q₁₀ является липофильным соединением, практически нерастворимым в воде, и его биологическая доступность в различных ЛФ при их применении *per os* невелика, вследствие чего среди недостатков указанного средства можно выделить низкую лечебно-профилактическую эффективность [22].

Биодоступность лекарственных препаратов, содержащих малорастворимые субстанции, может быть ограничена их степенью растворимости. Разработан способ увеличения растворимости коэнзима Q₁₀ при образовании комплексов с β-циклодекстрином [22]. Известны также бинарные твердодисперсные композиции коэнзима Q₁₀ с гидрофильными полимерными носителями, в частности поливинилпирролидоном К-30, ГПЦ, и полоксамером 188 [23].

В настоящее время создана наноконпозиция в виде твёрдой дисперсной системы коэнзима Q₁₀ с полиэтиленгликолем (ПЭГ), обеспечивающая повышение биодоступности коэнзима Q₁₀ и хорошо подходящая для создания твёрдых ЛФ с контролируемым высвобождением. Данная наноконпозиция является дисперсной системой ПЭГ с коэнзимом Q₁₀ с размером частиц 48-200 нм, в которой массовое соотношение ПЭГ и коэнзима Q₁₀ находится в пределах от 1:1 до 15:1. Данная система обеспечивает увеличение биодоступности коэнзима Q₁₀ более чем в 2 раза по сравнению с субстанцией коэнзима Q₁₀ и пригодна для получения твёрдой дозированной ЛФ (таблеток) [22].

2. Средства, осуществляющие транспорт энергетического субстрата в митохондрии

40 лет назад D. Sodi-Pallares было предложено использовать в лечении больных инфарктом миокарда **поляризующую смесь**, содержащую глюкозу, инсулин и хлорид калия. За прошедшие годы отношение к поляризующей смеси менялось, однако недавний метаанализ результатов многочисленных рандомизированных исследований показал, что введение поляризующей смеси снижает смертность от инфаркта миокарда на 28%. Имеются данные о целесообразности включения в состав поляризующей смеси магния сульфата [1].

Некоторое время назад большой популярностью пользовался **фосфокреатин** как препарат, способный восполнить дефицит эндогенного фосфокреатина у больных ИБС и тем самым создать условия для ферментативного ресинтеза АТФ. Проведено достаточно много исследований его эффективности при ИБС, однако результаты их были противоречивы. Кроме этого, до сих пор нет единого мнения относительно доз и схем его назначения. Эти обстоятельства не дают возможности для широкого клинического применения фосфокреатина у больных ИБС [1].

Непрямой ингибитор окисления жирных кислот **L-карнитин** является эндогенным соединением и образуется из лизина и метионина в печени и почках. Он игра-

ет важную роль в переносе длинноцепочечных ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение низших ЖК происходит без карнитина. Кроме того, карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацил-КоА. Накоплены данные о потенциальной способности L-карнитина и его аналогов оказывать кардиопротективный эффект за счет удаления из митохондрий избытка ацил-КоА, благодаря чему стимулируется утилизация углеводов. В одном из самых больших исследований с применением карнитина – CEDIM было показано, что длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка [1, 2].

В то же время высказывается и противоположное мнение: карнитин, как переносчик ЖК, увеличивает удельный вес их окисления в общем метаболизме клетки, повышая потребность миокарда в кислороде. На сегодняшний день клинических данных, подтверждающих целесообразность приёма карнитина в составе терапии ИБС пока недостаточно [1].

Хорошо известны фармацевтически приемлемые производные L-карнитина или ацил-L-карнитина, включаемые в состав твёрдых ЛФ. Наиболее предпочтительными из них являются ацетил-, пропионил-, бутирил-, валерил- и изовалерил-L-карнитин [24].

3. Средства, стимулирующие анаэробный гликолиз

Тиотриазолин, обладает как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом. В основе его антиишемического эффекта лежит способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного пула АТФ, стабилизировать метаболизм кардиомиоцитов. В то же время тиотриазолин активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы ПОЛ в ишемизированных участках миокарда [2].

Тиотриазолин активирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, глутатионпероксидазу способствует экономизации расхода токоферола [2, 25]. Препарат тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции ПОЛ в патологически измененных тканях, тем самым защищает структурно-функциональную целостность мембран кардиомиоцитов, снижает чувствительность к действию катехоламинов и повышает устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии [2]. Была показана эффективность тиотриазолина при различных формах ИБС. Кроме того, тиотриазолин существенно повышает эффективность базисных средств терапии, особенно в гериатрической практике [25]. Кроме антиоксидантного и антиишемического действия препарат обладает мембраностабилизирующим, противовоспалительным, иммуномодулирующим, гепатопротекторным, нейропротекторным и нефропротекторным действием. Однако механизм действия препарата еще не достаточно изучен [2, 25].

Лекарственные средства на основе тиотриазолина известны в формах раствора для инъекций, таблеток и глазных капель.

4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами

Участие свободных радикалов в патологиях сердечнососудистой системы в настоящее время не вызывает сомнений. При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов не доходят до конца, в результате накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, легко подвергающиеся восстановлению с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, угнетающих систему антиоксидантной защиты. Создаётся парадоксальная ситуация – уменьшение количества кислорода в клетке приводит к увеличению кислородных радикалов [2]. В связи с этим в течение многих лет стоит вопрос о необходимости включения в схему терапии ИБС антиоксидантов.

Среди механизмов действия препаратов, позволяющих противостоять оксидативному стрессу, выделяют:

- а) инактивацию свободных радикалов и уменьшение их образования,

б) восстановление антиоксидантов,

в) опосредованную антиоксидантную активность (препараты не являются антиоксидантами, но способны либо активировать антиоксидантную систему, либо повысить эффективность природных антиоксидантов, либо препятствовать окислению потенциальных субстратов) [2, 9].

Эмоксипин является синтетическим антиоксидантным средством, обладающим широким спектром биологического действия. Он активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны. Может комбинироваться с изосорбида-5-мононитратом, что позволяет достичь большего антиангинального и противоаритмического эффектов, предотвратить развитие сердечной недостаточности [9]. Препарат увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках, благоприятно воздействуя на процессы обмена энергии, нарушенные при ишемии/гипоксии. Опыт парентерального применения эмоксипина у больных с острым инфарктом миокарда на фоне традиционной терапии показал, что препарат существенно улучшал клиническое течение болезни, снижал частоту фатальных осложнений, увеличивал выживаемость больных в острый и подострый период инфаркта [17].

Витамин Е способен встраиваться в липидный слой клеточных мембран и оказывать мембранопротективный и мембраностабилизирующий эффект. Он также стабилизирует мембраны лизосом, улучшает процессы тканевого дыхания в мембранах митохондрий, снижает активность мембранных фосфолипаз, стабилизирует работу Ca^{2+} -АТФ-азы, препятствуя перегрузке клеток кальцием. В исследованиях показано, что альфа-токоферол в комплексной терапии инфаркта миокарда способствует ограничению зоны инфаркта, уменьшает количество нарушений ритма, в том числе реперфузионных. Изучается эффективность витамина Е у больных хронической ИБС, однако данные проведенных исследований не позволяют пока прийти к единому мнению, в том числе и относительно дозы препарата. Тем не менее, все чаще встречаются рекомендации включать его в комплекс лечения больных стабильной стенокардией, что обусловлено, по-видимому, его влиянием не столько на миокард, сколько на атеросклеротическую бляшку [2, 8].

Следует отметить, что отношение к антиоксидантным препаратам у специалистов двусмысленное. С одной стороны, патогенетическая обусловленность применения данного класса препаратов при ИБС не вызывает сомнений, с другой – в проведенных исследованиях не удалось убедительно доказать их эффективность. В частности, опубликованные результаты исследования Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS), проводимого на протяжении 9,5 лет, показали отсутствие позитивного влияния витаминов С и Е и бета-каротина на прогноз жизни больных ИБС [2,26].

"Антиоксидантная терапия" гармонично вписывается в традиционные схемы лечения ИБС благодаря использованию таких препаратов, как статины, ИАПФ, карведилол, обладающих выраженным антиоксидантным действием. При этом благоприятные антиишемические, кардиопротективные и антиатеросклеротические эффекты "чистых" антиоксидантов (биофлавоноидов, полифенолов, витаминов, глутатиона, эмоксипина и др.), показанные на различных биологических моделях, в настоящее время не были продемонстрированы ни в одном крупном клиническом исследовании [27]. В нескольких проспективных плацебоконтролируемых исследованиях были показаны нейтральные и даже негативные эффекты витаминов [26, 27].

Имеются результаты многоцентрового исследования ARISE, показавшего эффективность липофильного антиоксиданта **сукцибуккола** в снижении риска развития кардиальной смерти, инфаркта миокарда и инсульта. Кроме того, препарат на 64% снижал риск развития сахарного диабета в группе обследования [2].

Было показано, что **кверцетин** способен существенно уменьшать как гемодинамические нарушения, так и объём некротических повреждений при острой ишемии и реперфузии сердца. Этот эффект обусловлен его мембраностабилизирующим действием, о чем свидетельствуют резкое торможение деградации мембранных фосфоли-

пидов и уменьшение накопления свободных ЖК в ишемизированном миокарде, а также торможение активности липоксигеназ и антиоксидантный эффект [2].

Эти данные позволяют надеяться, что создание новых антиоксидантных средств окажется перспективным направлением профилактической медицины, в том числе, кардиологии [2].

Современным подходом в разработке эффективных и безопасных препаратов для лечения и профилактики ИБС является создание ЛФ, обладающих антиишемической, метаболической и антиоксидантной активностью, при этом имеющих минимальное число побочных эффектов [2].

На сегодняшний день отсутствует полная доказательная база по эффективности использования метаболических средств (пока только триметазидин и ранолазин рекомендованы Европейским обществом кардиологов к применению у больных ИБС), для некоторых не вполне ясны механизмы их антиишемического действия. Однако, то обстоятельство, что препараты, ещё вчера активно отвергавшиеся, включены сегодня в Европейские рекомендации по лечению ИБС (Guidelines on the management of stable angina pectoris) является показателем их перспективности и актуальности, а значит, продолжение работ по формированию метаболических средств в качестве отдельного класса лекарственных препаратов актуально [2].

Литература

1. Полонецкий Л.З. Метаболическая терапия ишемической болезни сердца: от неспецифической активации метаболизма к миокардиальной цитопротекции / Л.З. Полонецкий, И.Л. Полонецкий, С.И. Латышев // РНПЦ «Кардиология». "Медицинская панорама". – 2002. – № 6. – С.12-17.
2. Лишневская, В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее / В.Ю. Лишневская // CONSILLIUM MEDICUM UKRAINA. – 2008. – №1. – С.34-39.
3. Бобров, В.А. Лечение ишемической болезни сердца: новые ответы на старые вопросы / В.А. Бобров, И.В. Давыдова, А.И. Макаревский // Здоров'я України. – 2011. – №1(16). – С.12-15.
4. Карташова, Е.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения триметазидина и милдроната в комплексной терапии ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Е.А. Карташова. – Ростов-на-Дону, 2009.
5. Жернакова, Н.И. Клинико-экспериментальное исследование эффективности фосфокреатина при ишемии миокарда / Н.И. Жернакова, О.В. Ромащенко, Т.В. Горбач [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия "Медицина. Фармация". – 2012. – №16 (135). – Вып. 19. – С.176-181.
6. Стаценко, М.Е. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Б.А. Лемперт и др. // Лечащий врач. – 2012. – №3.
7. Колгунова, Т.Ю. Влияние кардиоцитопротективных препаратов на физическую толерантность больных хронической ИБС : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Т.Ю. Колгунова. – Курск, 2006. – 23 с.
8. Современный подход к цитопротекторной терапии: метод. пособие для врачей / под ред. Ю.Б. Белоусова. – М.: 2010. – 30 с.
9. Морозова, Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике / Т. Е. Морозова // Лечащий врач. – 2008. – N 6. – С.48-51.
10. Алмазов, В.А. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов [и др.] // Кардиология. – 2000. – №6. – С.40-42.
11. Лекарственная форма триметазидина модифицированного высвобождения и способ её получения (варианты) : патент РФ 2410097 : МПК А61К31/495, А61К9/22, А61Р9/10, А61J3/10 / Н.Н. Авдоница, А.Т. Залялова ; опубл. 27.04.2010.
12. Михин, В.П. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / В.П. Михин, Ю.М. Поздняков, Ф.Е. Хлебодаров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №11(1). – С.95-102.
13. Производное 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата – 5-бромникотинат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат калия, обладающее противоишемической активностью : патент RU 2 4 5 8 6 9 0 С 1 : МПК А61К 31/205, А61К 31/4406, А61Р 9/00 / Л.М. Даниленко, О.В. Харитонова, Л.Н. Сернов [и др.] ; опубл. 20.08.2012. – 6 с.
14. Средство для стимуляции гемопоза: патент RU 2033152 С1 : МПК А61К31/15, А61К31/70 / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Е.В. Симанина [и др.] ; опубл. 20.04.1995. – 3 с.
15. Лупанов, В.П. Ранолазин при ишемической болезни сердца / В.П. Лупанов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – №8(1). – С.103-109.
16. Фармацевтические препаративные формы замедленного высвобождения: патент RU 2384332 С2 : МПК А61К31/495, А61К47/32, А61К47/38, А61К9/22, А61Р9/00 / С. Састри, Я. Нишадхам ; опубл. 20.03.2010. – 10 с.



17. Егоров, И.В. Современные подходы к лечению ИБС в гериатрической практике / И.В. Егоров // Поликлиника. – 2011. -№2. – С.40-42.
18. Стабильный фармацевтический состав, содержащий мексидол : патент RU 2205640 С1 : МПК А61К31/44, А61К47/12, А61К9/00, А61Р9/10 / Л.Н. Сернов, С.Я. Скачилова ; опубл. 10.06.2003. – 7 с.
19. Фармацевтический состав для инъекций : патент RU 2380089 С2 : МПК А61К9/00, А61Р39/06 / О.Н. Торопцева, И.В. Морозова, Н.С. Минаева ; опубл. 27.01.2010. – 4 с.
20. Антиоксидантное и антигипоксантное средство на основе 6-метил-2-этил-3-гидроксипиридина сукцината : патент RU 2398583 С2 : МПК А61К31/4412, А61К33/14, А61Р39/06, А61К47/02 / Т.В. Трухачева, Ю.Г. Чернецкая, Г.О. Григорян [и др.] ; опубл. 10.09.2010. – 5 с.
21. Антиоксидантная и иммуностимулирующая композиция : патент RU 2444358 С1 : МПК А61К31/4412, А61К31/375, А61К31/455, А61Р39/06, А61Р37/04 / Е.И. Короткова, Е.В. Плотников ; опубл. 30.08.2010. – 3 с.
22. Нанодисперсная композиция с коэнзимом Q10 и способ её получения : патент RU 2411027 С1 : МПК А61К8/04, А61К31/122, В82В1/00 / О.Н. Пожарицкая, М.В. Карлина, А.Н. Шиков ; опубл. 24.06.2009. – 6 с.
23. Bhandari K.H., Nawa M., Kim J.A., et al. Preparation, characterization and evaluation of coenzyme Q10 binary solid dispersions for enhanced solubility and dissolution. *Biol. Pharm. Bull.* – 2007. – V.30(6). – P.1171-1176.
24. Композиция для снижения содержания церамидов : патент RU 2203047 С2 : МПК А61К31/205, А61К31/7072, А61К45/00 / С. Моретти ; опубл. 27.04.2003. – 8 с.
25. Савченкова, Л.В. Клиническая фармакология тиотриазолина (обзор литературы) / Л.В. Савченкова, Д.А. Филатов, И.П. Белоусова // Украинський медичний альманах. – 2008. – Т.11, №3. – С. 212-217.
26. Ланкин, В.З. антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2004. -№ 2. – С.72-81.
27. Ашихмин, Я.И. Современные стратегии антиангинальной фармакотерапии хронической ишемической болезни сердца / Я.И. Ашихмин // Фарматека. – 2012. – № 14. – С.54-59.

MODERN METABOLIC CARDIOCYTOPROTECTORS. TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF DRUGS ON THEIR BASIS

**A.A. TESLEV
V.V. SOROKIN
S.A. MININA
M.A. BURAKOVA
E.M. PUCHKOVA**

*Saint-Petersburg State
Chemical-Pharmaceutical
Academy*

*e-mail:
andrew.teslev@pharminnotech.com*

Review of technologies of development modern metabolic cardiocytotectors for treatment and prevention of coronary disease is shown in the article. Main features of their compositions and technologies are given.

The possibilities of application of modern pharmaceutical technology to improve the treatment of coronary disease are demonstrated.

Key words: coronary disease, cytoprotectors, antioxidants, formulations, development of technology, dosage form, tablets.

ТУРОВСКАЯ Т.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Болезни системы кровообращения до настоящего времени остаются основной причиной смерти населения развитых стран мира и Украины в том числе. Несмотря на то, что в США, Великобритании и Канаде болезни сердца и сосудов также являются главной причиной смерти, смертность от этих заболеваний в Украине в 2–4 раза выше, чем в других странах мира. Ежегодно в Украине от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает около 400 тысяч человек. Эти болезни становятся причиной 66,3 % смертей в нашей стране. И если в странах Западной Европы и Северной Америки наблюдается ежегодное снижение смертности и инвалидизации от ССЗ, то в нашей стране до 2008 года наблюдался их отчетливый рост, и только в последние годы наметилась тенденция к снижению. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ССЗ, только в 2011–2012 годах от инфарктов, инсультов и других сердечно-сосудистых заболеваний умерло около миллиона жителей Украины [10, 11, 13].

По данным ряда авторов, в структуре смертности от ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт, которые, как правило, развиваются на фоне артериальной гипертензии (АГ), поскольку высокое артериальное давление (АД) повышает риск смерти от ИБС в 3 раза, а от инсульта — в 6 раз. Несмотря на появление современных антиангинальных и гипотензивных средств, постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, эффективность традиционных препаратов остается недостаточной даже при адекватной регулярной терапии. Поэтому проблема повышения эффективности лечения хронических болезней сердечно-сосудистой системы, и прежде всего ИБС и АГ, остается весьма актуальной [21, 23].

Современная стратегия оказания помощи больным ИБС и АГ, во-первых, предусматривает назначение препаратов, действие которых направлено на улучшение прогноза у данной категории больных (антитромбоцитарные и гипوليлипемические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы). Во-вторых, не менее важным аспектом в лечении пациентов со стенокардией является улучшение качества их жизни, что достигается применением антиангинальных средств, таких как нитраты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и

ингибиторы I_f -каналов синусового узла [6]. Учитывая тот факт, что в основе формирования морфофункциональных изменений миокарда и сосудистого русла лежит нарушение внутриклеточного энергетического обмена, обусловленное его гипоксией вследствие нарушения коронарного кровотока, использование препаратов гемодинамического действия (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов) должно в полной мере обеспечивать оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой. Однако, как показывают результаты ряда исследований, данные препараты не всегда эффективно контролируют симптомы заболевания даже при использовании их в рациональных комбинациях [15, 20]. Вероятно, это связано с тем, что возможности терапии ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационных и дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом [31]. Кроме того, традиционный гемодинамический подход к лечению больных со стабильной стенокардией зачастую не удовлетворяет ни врача, ни самих больных: более 60 % пациентов с ИБС оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое, а у половины больных как минимум дважды в неделю возникают приступы стенокардии покоя [1, 9].

Поэтому в настоящее время назрела необходимость использования принципиально новых путей в лечении ССЗ в связи с пониманием сущности нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, формированием новых представлений о патогенезе ИБС, появлением новых адаптационных ишемических синдромов (оглушенность, гибернация и прекодиционирование миокарда). Одним из направлений медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард стало применение миокардиальных цитопротекторов — средств, которые успешно устраняют нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая тем самым развитие необратимых процессов в миокарде. В современной литературе под термином «миокардиальные цитопротекторы» подразумевают препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется путем оптимизации процессов

образования и расхода энергии, коррекции функции дыхательной цепи, нормализации баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой, а также непосредственно влияния на кардиомиоциты, что в конечном итоге способствует их выживаемости в условиях ишемии и препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» (термин предложен M. van Bilsen и соавт. в 2004 году для обозначения патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците) [43].

История возникновения метаболических препаратов, используемых для лечения ИБС, начинается с появления глюкозо-инсулино-калийевой смеси, которую впервые исследовали D. Sodi-Pallaris с соавт. в 1962 году и доказали ее положительное влияние на раннюю выживаемость пациентов с острым инфарктом миокарда [41]. В дальнейших исследованиях было продемонстрировано снижение высвобождения адипоцитами свободных жирных кислот (СЖК) при применении глюкозо-инсулино-калийевой смеси, что приводило к уменьшению их концентрации в зоне ишемизированного миокарда. В 70–80-е годы XX в. стали широко внедряться в практику такие препараты, как инозин, АТФ. Однако их применение не оказывало значимого влияния на улучшение состояния больных ни с ИБС, ни с АГ. Назрела необходимость поиска других подходов к метаболической терапии ИБС и АГ. Полученные в последующих исследованиях данные позволили сделать вывод о том, что значительная активация окисления глюкозы может быть достигнута путем блокады окисления СЖК [19, 26, 35].

Сегодня терапия метаболическими препаратами с полным правом заняла свое место в схемах лечения ССЗ и вошла в международные рекомендации по лечению ИБС. Однако необходимо заметить, что в данном случае речь идет не о замене гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух эффектов, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов [12, 16].

Каким требованиям должна отвечать современная метаболическая терапия в кардиологии? Во-первых, препараты с метаболической активностью должны иметь доказательную базу в отношении противоишемической эффективности по данным клинической картины, электрокардиографии (ЭКГ), параметров нагрузочных тестов, 24-часового мониторинга ЭКГ и, что особо важно, весомые аргументы в пользу ограничения размеров некроза при инфаркте миокарда, доказанные в эксперименте и в клинике. Во-вторых, они должны характеризоваться отсутствием гемодинамического действия — влияния на частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда, артериальное давление и другие параметры. И наконец, идеальный кардиометаболический препарат должен улучшать отдаленный прогноз заболевания, обладать хорошей переносимостью и минимальным количеством побочных эффектов.

В современных экспериментальных исследованиях прямой кардиопротекторный механизм действия

установлен почти у 2000 молекул. Однако в реальной клинической практике в настоящее время используются лишь некоторые препараты с метаболическими свойствами. В группу кардиометаболических протекторов включают лекарственные вещества, способные, с одной стороны, позитивно влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран клеток, а с другой — препятствовать развитию их повреждения и реперфузии. Единой классификации кардиоцитопротекторов не существует. Одной из последних, представленных в медицинской литературе, является классификация, предложенная В.П. Михиным (2011), построенная на основании локализации фармакологического эффекта препарата [14].

Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы:

1.1. Торможение окисления жирных кислот:

— подавление бета-окисления жирных кислот (триметазилин);

— подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (Милдронат);

1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина);

1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q₁₀).

2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозо-инсулиновая смесь, янтарная кислота).

3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин) — мало разработана и малоэффективна.

4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

Наиболее физиологично подавляют окисление жирных кислот р-FOX-ингибиторы (парциальные ингибиторы окисления жирных кислот). Одним из наиболее широко используемых в кардиологической практике метаболических препаратов является триметазилин, в основе действия которого лежит блокада β-окисления свободных жирных кислот в митохондриях в условиях ишемии, в результате чего происходит угнетение синтеза АТФ из свободных жирных кислот. Поэтому главным источником энергии для синтеза АТФ становится глюкоза, на окисление которой до углекислого газа и воды требуется на 30 % меньше кислорода (из расчета на одну молекулу АТФ), чем для окисления жирных кислот, что в итоге приводит к значительной экономии кислорода для синтеза АТФ внутри митохондрий [3, 36]. На сегодняшний день в целом ряде исследований показано положительное влияние триметазилина на патологический каскад нарушений, развивающихся при ишемии миокарда. Так, применение триметазилина препятствует истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце, снижает содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах [33, 37, 38]. Триметазилин уменьшает пассивную проницаемость мембран и повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям. Под влиянием препарата происходит уменьшение высвобождения ферментов повреждения

кардиомиоцитов, таких как креатинфосфокиназа и лактатдегидрогеназа [27, 30].

Другим представителем этой группы является Милдронат, который в отличие от триметазидина снижает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника — гамма-бутиробетаина. Это приводит к замедлению карнитин-опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот. При этом включается альтернативная система производства энергии — окисление глюкозы, которая более эффективно использует кислород для синтеза АТФ. Преимущество Милдроната заключается в том, что при его приеме в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда. Кроме того, накопление гамма-бутиробетаина стимулирует биосинтез оксида азота, что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия, снижению агрегации тромбоцитов и в конечном итоге — к нормализации сосудистого тонуса. Однако нельзя исключить и другой механизм повышения образования оксида азота на фоне применения Милдроната — уменьшение интенсивности его инактивации свободными радикалами [7, 18, 28]. В ряде научных исследований было показано, что применение Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией снижало частоту приступов стенокардии и среднесуточное потребление короткодействующих нитратов, в то же время отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке [8]. Терапевтический и защитный эффекты Милдроната реализуются благодаря его воздействию на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает полноценное функционирование клетки в условиях ишемии. Достижение этих эффектов осуществляется путем снижения интенсивности окисления жирных кислот в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства энергии, фармакологической тренировки (прекондиционирование), индукции биосинтеза оксида азота, снижения сопротивления периферических сосудов [17].

Таким образом, Милдронат благодаря уникальным особенностям своего механизма действия является препаратом выбора среди других кардиометаболических средств для лечения больных с хроническими формами ИБС, хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, а также для коррекции метаболических нарушений со стороны органов-мишеней при АГ [29, 32, 39, 40]. Позиционируя механизм действия Милдроната на клинику, можно выделить несколько важных моментов: во-первых, назначение препарата уже при начальных проявлениях ИБС позволяет осуществлять защиту миокарда от ишемии и предотвращать усугубление кардиальной патологии, так как метаболические нарушения в миокарде начи-

наются гораздо раньше, чем развивается клиническая картина стенокардии. Во-вторых, добавление Милдроната к стандартной антиангинальной терапии приводит к достоверному уменьшению количества приступов стенокардии, снижению суточной потребности в нитроглицерине, увеличению толерантности к физическим нагрузкам, снижению функционального класса и в конечном итоге — к улучшению качества жизни пациентов. В-третьих, при острой ишемии миокарда применение Милдроната ведет к ограничению зоны некроза на 30 %, при остром инфаркте миокарда — к уменьшению метаболических изменений, а при реперфузии — к восстановлению функции сердца и снижению частоты фибрилляции желудочков.

Эффективность и безопасность оригинального препарата Милдронат при ИБС и АГ доказана в многочисленных клинических исследованиях, отвечающих требованиям доказательной медицины. Так, сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией показала, что добавление Милдроната к традиционной терапии хронической ИБС, включавшей аспирин, статины, селективные бета-адреноблокаторы и пролонгированные нитраты (пациенты получали его не менее чем за 4 месяца до включения в исследование и продолжали получать в неизменных суточных дозах в процессе наблюдения), позволило достоверно снизить частоту приступов стенокардии и сократить потребность в нитратах короткого действия [22, 25]. В то же время в отдельных работах четко прослеживалось уменьшение частоты ангинозных приступов и увеличения потребности в сублингвальных нитратах на фоне приема Милдроната (оценивались дозы Милдроната 500 мг/сут и 1000 мг/сут) [2]. В другом открытом контролируемом исследовании изучали влияние Милдроната на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ИБС. На фоне приема базисных препаратов в сочетании с Милдронатом (500 мг в сутки) в течение 12 недель отмечалось снижение исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов в среднем на 33 % и повышение устойчивости липопротеинов низкой плотности к окислению на 26 %. Кроме того, у пациентов наблюдалось повышение уровня метаболитов оксида азота в крови (в среднем в 1,4 раза) по сравнению с показателями до приема препарата.

Особый интерес представляют результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования MILSS II, в котором было продемонстрировано, что прием Милдроната при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни пациента. Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки на фоне стандартной терапии у пациентов со стабильной стенокардией. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, принимавших Милдронат, продолжительность выпол-

нения функциональной нагрузки (ФН) увеличилась на 10 %, тогда как в группе плацебо — лишь на 2,4 %. Через 12 месяцев лечения разница в продолжительности выполнения ФН между группами составила 13 % в пользу группы пациентов, принимавших Милдронат ($p = 0,009$). Следует отметить, что в группе плацебо продолжительность ФН к 12-му месяцу терапии была на 2,1 % ниже по сравнению с показателем на 6-м месяце лечения. До начала терапии среднее время возникновения депрессии сегмента ST на 1 мм и более в группе пациентов, принимавших Милдронат, составило $425,63 \pm 160,97$ с, в то время как в группе плацебо — $398,98 \pm 145,75$ с (различия между группами статистически недостоверны, $p = 0,185$). Через 12 месяцев лечения этот показатель в группе активной терапии увеличился до $483,83 \pm 193,99$ с, в то время как в группе плацебо — до $425,98 \pm 159,12$ с ($p = 0,01$). Полученные результаты позволили заключить, что 12-месячная терапия милдронатом увеличивала продолжительность выполнения ФН до появления депрессии сегмента ST на 1 мм на 13,6 % по сравнению с исходными показателями. Разница в показателях между исследуемыми группами на 12-м месяце лечения составила 13,9 % в пользу группы Милдроната. Таким образом, результаты исследования MILSS II продемонстрировали, что добавление Милдроната к стандартной терапии ИБС повышает толерантность пациентов к ФН, увеличивает уровень максимальной достигнутой ФН, продолжительность выполнения ФН до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает качество жизни больных [5].

Особое место в изучении эффективности кардиопротекторов при ИБС отводится их применению при коронарной ангиопластике. Проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием «оглушенного миокарда» с нарушением локальной сократимости миокарда левого желудочка, нарушения гемодинамики и появление различных аритмий [34]. Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в том числе и при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [42]. Эффективность применения Милдроната для коррекции вышеописанных патологических изменений была подтверждена результатами клинического исследования, проведенного на базе ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университета», в котором участвовали 149 пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте от 41 до 75 лет. Всем больным проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство. Пациентам первой группы за 10–15 дней до предполагаемой реваскуляризации к лекарственной терапии (нитраты, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы АПФ, антиаритмики) был добавлен

Милдронат в течение трех дней, затем — два раза в неделю. Вторая группа (контрольная) не получала метаболические препараты. На 2–3-й день после КШ на фоне применения Милдроната было обнаружено снижение на 15 % индекса нарушения локальной сегментарной сократимости левого желудочка (ИНЛС), в то время как в группе сравнения значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5 %. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения Милдроната ИНЛС сократился на 14 %, в группе сравнения — на 2,5 %. После выполнения баллонной ангиопластики в основной группе ИНЛС снизился на 19,5 % от исходного, а в группе сравнения — на 12 %. Включение в предоперационную подготовку Милдроната позволило сразу после ангиопластики увеличить фракцию выброса левого желудочка на 12 %, в то время как достоверного изменения фракции выброса левого желудочка в контрольной группе зарегистрировано не было. Данное исследование подтвердило способность Милдроната уменьшать степень гибернации миокарда при хронической ишемии. Использование Милдроната при коронарной ангиопластике в составе предоперационной и послеоперационной терапии ускоряло восстановление сократительной функции миокарда на фоне улучшения коронарного кровотока и таким образом повышало эффективность реваскуляризации [4].

Что касается применения кардиопротекторов при АГ, то следует отметить, что в последние годы опубликован ряд работ, в которых представлены позитивные результаты данной группы препаратов. Интерес к такому рода исследованиям обусловлен полиорганностью поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, ведущую роль в патогенезе которых играют нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов. В клиническом исследовании, посвященном сравнительной оценке эффективности кардиопротекторов у больных с АГ, пациентам первой группы назначался Милдронат в дополнение к гипотензивному препарату эналаприлу, пациентам второй — добавляли триметазидин, а в третьей (контрольной) до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом. Через 6 месяцев приема препаратов у всех больных произошло снижение уровня липопероксидов в крови, причем в группе Милдроната уровень диеновых конъюгат снизился более существенно (на 31 %), чем в группах сравнения (около 20 %). На этом фоне отмечалось увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы, однако у лиц, принимавших Милдронат, уровень эндотелийзависимой вазодилатации был достоверно выше. В дополнение к вышеперечисленным эффектам применение Милдроната на фоне эналаприла усиливало ангиопротекцию (толщина комплекса интима-медиа в группе Милдроната сократилась на 16,2 %, а в группах триметазидина и эналаприла — на 9,7 и 9,5 % соответственно). И наконец, у больных с АГ комбинация Милдроната с эналаприлом усиливала гипо-

тензивный эффект последнего, ускоряла достижение целевого уровня АД, способствовала нормализации суточного профиля АД в большем числе случаев, чем монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента [24].

Таким образом, применение Милдроната в составе комплексной терапии с базисными антигипертензивными препаратами позволяет использовать его в качестве средства для вторичной профилактики АГ, прогрессирования поражения органов-мишеней и развития ассоциированных заболеваний.

Итак, подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод, что современные кардиоцитопротекторы является новым получившим доказательную базу направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с непродолжительным временем их изучения отсутствует серьезная доказательная база их влияния на выживаемость и смертность у больных с ССЗ. Однако полученные к настоящему времени клинические данные о повышении эффективности лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией свидетельствуют о перспективности их применения в комбинированной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

Список литературы

- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденных миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // *Укр. кардиол. журн.* — 2000. — № 4. — С. 86-92.
- Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом // *Рос. кард. журн.* — 2007. — № 4(66). — С. 48-51.
- Глезер М.Г. Триметазидин — новое направление в цитопротекции миокарда / Глезер М.Г., Асташкин Е.И. // *Клинич. геронтология.* — 1998. — № 1. — С. 65-75.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната // *Рос. кард. журн.* — 2009. — № 2(76). — С. 54-58.
- Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // *Здоров'я України.* — 2010. — (263). — С. 24-25; <http://health-ua.com/issue/310/7>.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации: Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. — 3-е изд. — 2010. — 592 с.
- Калвиньи И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии / Калвиньи И.Я. — Рига: ПАО Grindex, 2001. — 5 с.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* — 2000. — Т. 40, № 6. — С. 69-74.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Дудко В.А. и др. Возможности метаболической терапии у больных стенокардией // *Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. док.* — М., 1992. — 162 с.
- Коваленко В.Н. Сердечно-сосудистые заболевания в Украине: по итогам селекторного совещания // *Здоров'я України.* — 2010. — № 1(230). — С. 14-15.
- Коваль Е.А. Потребности и возможности современной антитромбоцитарной терапии в кардиологии // *Серце і судини.* — 2011. — № 3(36). — С. 9-13.
- Лишевская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС — из прошлого в будущее // *Consilium medicum Ukraina.* — 2008. — № 1. — С. 34-39.
- Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: Аналіт.-статист. посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. — К.: ННЦ Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України, 2009. — С. 75.
- Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // *Архив внутренней медицины.* — 2011. — № 1. — С. 21-28.
- Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern) // *Кардиология.* — 2003. — № 5. — С. 9-15.
- Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности // *РМЖ.* — 2009. — Т. 17, № 18. — С. 1132-1135.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? // *Вестник Волгоград. гос. мед. университета.* — 2011. — № 2. — С. 9-14.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // *Неврол. журн.* — 2007. — № 4. — С. 24-28.
- Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // *Рациональная фармакотерапия.* — 2007. — № 2. — С. 40-47.
- Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // *Consilium Medicum.* — 2002. — № 4(11). — С. 572-575.
- Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // *Кардиоваск. тер. и проф.* — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 15-19.
- Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения // *Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова.* — 2004. — № 3. — С. 57-59.
- Фуштей И.М. Некоторые вопросы метаболической терапии при ишемической болезни сердца // *Сучасні медичні технології.* — 2010. — № 3. — С. 110-116.
- Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом // *Рос. кард. журн.* — 2009. — № 5. — С. 46-50.
- Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией // *Рос. кард. журн.* — 2009. — № 6(80). — С. 34-38.

26. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 1. — P. 40-48.11.
27. De Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia — reperfusion syndrome // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14 (Suppl G). — P. 34-40.
28. Dzintare M., Zvejniece L., Meirena D., Lauberte L. Increased synthesis of nitric oxide in rat brain cortex due to halogenated volatile anesthetics confirmed by EPR spectroscopy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2002. — Vol. 46, № 4. — P. 378-383.
29. Fang Y.H., Piao L., Hong Z. et al. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle // *J. Mol. Med. (Berl.)*. — 2012. — Vol. 90(1). — P. 31-43.
30. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1994. — Vol. 26. — P. 949-958.
31. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 96-103.
32. Fragasso G., Palloschi A., Amarild C. Effect of selective 3-ketoacyl coenzyme A thiolase inhibition on glucose metabolism in cardiac patients // *Heart and metabolism.* — 2006. — Vol. 30. — P. 21-25.
33. Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al. Trimetazidine inhibits Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles // *Eur. J. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 195. — P. 381-388.
34. Kloner R., Bolli R., Marban E. et al. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning: An NHLBI Workshop // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 1848-1867.
35. Lonn E.M., Yusuf S. Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases? An update on epidemiological and clinical trials data // *Can. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 13(10). — P. 957-96.
36. Michaelides A., Vyssoulis G., Bonoris P. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Cur. Ther. Res.* — 1989. — Vol. 3. — P. 342-347.
37. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺ and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1988. — Vol. 1. — P. 677-686.
38. Sakai K., Fukushi Y., Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs // *Pharmacology.* — 1986. — Vol. 32(2). — P. 72-73.
39. Santana E.T., Seixas A., Tashima F. et al. Control of arterial hypertension through the synergism of a central hypotensor (rescinnamine) and a vasotropic drug (trimetazidine) // *Hospital. Rio J.* — 1968. — Vol. 74(5). — P. 1701-1706.
40. Seabra-Gomes R. Characterization of an ambulatory population with stable coronary artery disease and importance of heart rate: the PULSAR registry // *Rev. Port. Cardiol.* — 2010. — Vol. 29(4). — P. 483-508.
41. Sodi-Pallares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1962. — Vol. 9. — P. 166-181.
42. Taegtmeyer H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82. — P. 54-60.
43. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 61(2). — P. 218-226.

Получено 14.11.12 □

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции

Сорокина А. Г., Орлова Я. А.

Статья представляет собой аналитический обзор клинических исследований, посвященных изучению структурных и функциональных изменений в сердце при сахарном диабете. Обобщены современные данные о механизмах развития диабетической кардиомиопатии, возможностях ее профилактики и лечения. Особое внимание уделено особенностям энергетического метаболизма миокарда и репликативного старения при этой патологии как перспективным мишеням для терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, диабетическая кардиопатия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию МНОЦ МГУ.

ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия.

Сорокина А. Г.* — врач-терапевт приемного отделения, н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2310-936X, IRID: 164541088, Орлова Я. А. — д.м.н., зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8160-5612, IRID: 42211081, Scopus Author ID: 24503460300.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drsorokinaag@gmail.com

АМРК — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, IRS — субстрат инсулинового рецептора, PPAR α — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, АГ — артериальная гипертония, АТФ — аденозинтрифосфат, Ацил-КоА — ацил-коэнзим А, ГПП1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДК — диабетическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДПП4 — дипептилпептидазы-4, ЖК — жирные кислоты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ингибиторы НГК2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — фосфокреатинин, ФМО — фракция межклеточного объема, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 01.03.2019
Рецензия получена 07.10.2019
Принята к публикации 21.10.2019

Для цитирования: Сорокина А. Г., Орлова Я. А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):142-147
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147



A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options

Sorokina A. G., Orlova Ya. A.

The article is an analytical review of clinical studies of structural and functional cardiac changes in patients with diabetes. Modern data on the mechanisms of the diabetic cardiomyopathy development, the options of its prevention and treatment are summarized. Particular attention is paid to the features of myocardial energy metabolism and replicative aging in this pathology, as promising targets for therapeutic interventions.

Key words: diabetic cardiomyopathy, diabetic cardiopathy, diabetes, chronic heart failure.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was conducted within the framework of the State Assignment of Medical Research and Educational Center of Moscow State University.

Moscow State University, Moscow, Russia.

Sorokina A. G. ORCID: 0000-0003-2310-936X, IRID: 164541088, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, IRID: 42211081, Scopus Author ID: 24503460300.

Received: 01.03.2019 **Revision Received:** 07.10.2019 **Accepted:** 21.10.2019

For citation: Sorokina A. G., Orlova Ya. A. A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):142-147. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147

Количество взрослых с сахарным диабетом (СД) в мире увеличилось с 108 миллионов в 1980г до 422 миллионов в 2014г [1]. СД является не только непосредственной причиной смертельных событий,

но и способствует развитию и прогрессированию других заболеваний. В последние годы активно обсуждается вопрос взаимосвязи СД и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особый интерес

представляют данные о высоких рисках развития ХСН и смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с СД даже при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС). Во Фрамингемском исследовании было показано, что риск развития ХСН увеличивается в 2,4 раза у мужчин и в 5 раз у женщин с СД по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [2]. Уже в 1977г были представлены убедительные данные развития выраженной кардиомиопатии только на фоне сахарного диабета, при этом наличие ИБС исключалось с помощью коронароангиографии. В современном наблюдательном исследовании Khan H, et al. (2018) за 11,4 года наблюдения у 16,7% развилась ХСН, из них 44,2% пациентов страдали СД и ещё 28,2% имели нарушение толерантности к глюкозе, при этом треть (33,1%) не имела в анамнезе ИБС [3].

При сравнении оценки рисков развития осложнений у пациентов с ХСН с низкой и сохранной фракцией выброса (ФВ) было продемонстрировано, что СД является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности вне зависимости от ФВ. Относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с СД 2 типа, был даже выше в группе пациентов с сохранной ФВ (отношение рисков (ОР) =2,0 (1,70-2,36)), чем у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка (ОР=1,60 (1,44-1,77)) [4]. Следует отметить, что с возрастом риски развития ХСН у пациентов с СД 2 типа увеличиваются [5], а также в 10 раз увеличивается риск общей смертности при наличии коморбидной патологии ХСН с СД 2 типа у людей старше 65 лет [6].

Таким образом, несмотря на все успехи медикаментозной терапии, сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной смертности у пациентов с СД. В свете глобального старения населения данная проблема приобретает особое социальное значение, а изучение механизмов влияния СД на развитие ХСН и разработка методов замедления прогрессирования этого процесса становятся особенно актуальными.

Вопросы терминологии

Результаты ранних наблюдений уже в 70-х годах позволили предположить, что СД оказывает потенцирующее влияние на прогрессирование фиброза миокарда с развитием диастолической дисфункции вплоть до тяжелой сердечной недостаточности с сохраненной ФВ, а в конечном итоге и с развитием систолической дисфункции. Термин диабетической кардиомиопатии впервые ввёл патолог С. Рублер, определив его как “гипертрофию желудочков с диффузными фиброзными нитями между пучками мышечных волокон и миофибрилярную гипертрофию” [7]. Тем не менее, до сих пор ключевой пробле-

мой остаётся отсутствие общепризнанного и последовательно применяемого определения диабетической кардиомиопатии. Это создаёт определённые трудности в диагностике состояния и проведении сравнительных исследований. Наиболее часто используется в настоящее время определение Американского общества кардиологов, в котором диабетическая кардиомиопатия определяется как наличие аномальных изменений структуры и функций миокарда у пациентов с СД в отсутствие других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС, гипертония, патология клапанного аппарата [8].

К сожалению, до настоящего времени не сформировались общепринятые представления о патогномных симптомах и признаках диабетической кардиомиопатии. Voulgaris C, et al. утверждают, что для выставления диагноза необходимо наличие дилатации желудочков или диффузного фиброза миокарда с его гипертрофией и обязательным снижением как систолической, так и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) [9]. В то время как другие специалисты согласны на выявление только диастолической дисфункции или только дилатации желудочков [6]. Согласно Lee MMY, et al. (2019г) минимальными критериями для диагностики диабетической кардиомиопатии являются диастолическая дисфункция ЛЖ и/или снижение ФВ с патологической гипертрофией ЛЖ и интерстициальным фиброзом. При этом не оговаривается, позволяет ли отсутствие изменений на эхокардиографии (ЭхоКГ) исключить диагноз диабетической кардиомиопатии или необходимо отсутствие аномалий по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [10].

В зарубежной литературе первоначально под диабетической кардиомиопатией подразумевались пациенты с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) со сниженной ФВ, встречающейся у пациентов с СД 2 типа и такими микрососудистыми осложнениями, как нефропатия и ретинопатия. Однако в дальнейшем от этого определения отказались из-за верифицированного состояния идиопатической ДКМП с независимо развившимся конкурирующим СД [10].

В отечественной литературе также существует разнообразие в определениях, в связи с использованием терминов, основанных на патофизиологических механизмах развития изменений: кардиомиопатия, кардиопатия, миокардиодистрофия. В настоящее время уже немало известно о влиянии СД на сердце, вероятно, будут найдены и новые механизмы. В связи с этим крайне сложно выбрать термин, который максимально точно охарактеризует именно эту патологию [11]. Однако наиболее часто все же используется термин “диабетическая кардиомиопатия” (ДК). Существенно меньше разночтений относительно фенотипа типичного пациента с ДК — в большинстве работ описывается пациентка пожилого возраста

**Потенциальные терапевтические стратегии
для восстановления энергетического баланса миокарда при СД 2 типа [37]**

Действующее вещество	Действие
Ингибирование пируватдегидрогеназы-киназы 1-4	
Дихлорацетат	Активация цикла Кребса. Повышение окислительного метаболизма. Активация пируватдегидрогеназы.
Ингибирование карнитина пальмитоилтрансферазы-1	
Перхексиллин, Амиодарон, Этимоксир, Оксфеницин	Снижение окисления жирных кислот. Повышенное окисление глюкозы.
Ингибиторы длинноцепочечных 3-кетоацил-СоА-тиолазы	
Триметазидин, ранолазин	Снижение окисления жирных кислот. Повышенное окисление глюкозы.
γ-бутиробетаингидроксилаза	
Мельдоний	Снижение синтеза I- карнитина. Увеличение окисления глюкозы.
Активация ацилкарнитинового трансферазы	
L- карнитин	Стимулирование транспорта жирных кислот через митохондриальную мембрану. Повышенное окисление глюкозы.

с избыточным весом, некачественным гликемическим контролем и одышкой при умеренной физической нагрузке, с ХСН с сохранной ФВ по данным ЭхоКГ [12].

Механизмы влияния СД на миокард

С момента первой попытки описания диабетической кардиомиопатии проблему патофизиологических взаимосвязей ХСН и СД рассматривают, отталкиваясь от изучения динамики изменений миокарда при СД, которые осуществляются сразу несколькими путями. Так, диабетическая ангиопатия вызывает изменения коронарных артерий, влияет на жёсткость сосудистой стенки и может приводить к развитию ИБС [13]. Однако в настоящее время большее внимание уделяется тому, что СД способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, и ХСН, в частности, посредством прямого воздействия на миокард, включая инициацию структурных, функциональных и метаболических изменений. В последние годы обсуждается ряд новых патофизиологических механизмов развития ДК и возможности влияния на них препаратами для лечения СД.

Изменения в энергообмене миокарда при СД. С учётом эпидемиологических данных о связи уровня гликемии и развития ХСН у пациентов с СД 2 типа, сегодня активно сравниваются между собой стратегии терапии гипогликемическими препаратами и сердечно-сосудистыми препаратами [14]. Существует необходимость в новых и эффективных альтернативных терапевтических методах снижения заболеваемости ХСН у пациентов с СД 2 типа. В этом аспекте перспективным является изучение смены энергетических субстратов как потенциальной мишени для

использования фармакологических средств с целью улучшения метаболизма миокарда (табл. 1).

Роль основных субстратов для покрытия энергетических потребностей миокарда в норме выполняют жирные кислоты и глюкоза, их использование регулируется их наличием или отсутствием и определяется на уровне митохондрий и на этапе переноса через мембрану клетки [15]. В настоящее время проводятся исследования лекарственных препаратов, способных влиять на поглощение субстрата митохондриями и клеточной мембраной. Так, на животных было показано, что триметазидин селективно ингибирует последний в цепочке бета-окисления фермент, тем самым влияя на энергетический обмен путем частичного ингибирования окисления ЖК. В 16 рандомизированных контролируемых исследованиях пациентов с ХСН, показано, что триметазидин снижает общую смертность и улучшает ФВ ЛЖ, уменьшает симптомы ХСН и снижает уровень NT-proBNP в плазме [16]. По выводам авторов исследования у пациентов с СД 2 типа и ИБС применение триметазида снижало инсулинорезистентность [17], однако вопрос предупреждения ХСН у пациентов с СД на ранней стадии в клинических исследованиях пока не изучался.

L-карнитин, ответственный за переход длинноцепочечных ЖК в митохондриальный матрикс, исследовался на животных моделях с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. Мельдоний (производное L-карнитина) продемонстрировал снижение концентрации инсулина в плазме крови и увеличение активности PPAR-α в сердце и печени [18].

В исследовании Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) агонист PPAR-α фено-

фибрат показал статистически незначимое снижение 5-летнего сердечно-сосудистого риска с 14,5 до 13,1%. При этом авторы предполагают, что развитие диабетической кардиомиопатии вызвано не переходом на использование другого субстрата, а отсутствием метаболической гибкости миокарда. В таком случае активация PPAR- α может быть полезна в связи с обеспечением постоянной поддержки метаболических потребностей кардиомиоцитов и предотвращением накопления избытка ЖК. В настоящее время в этой области планируются новые исследования [19].

Влияние диабета на скорость репликативного старения клеток. Гипергликемия, изменение уровня гормонов инсулиноподобного фактора роста 1 и гиперинсулинемия оказывают существенное влияние на микроокружение клеток, запускают воспаление и оксидативный стресс, что не может не сказываться на репликативных процессах в ядре [20]. При СД как первого, так и второго типа продемонстрировано ускоренное укорочение теломер в целом ряде клеток. Так, в ткани миокарда грызунов с СД с диабетической кардиомиопатией уменьшение длины теломер наблюдалось в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках сердца. Также появление диабетической нефропатии коррелирует с длиной теломер при обоих типах диабета [21].

При этом существует предположение, что клеточное старение сердечно-сосудистой системы имеет различные фенотипы в зависимости от причинного фактора: истинного старения или диабета. Так, клеточное старение, вызванное естественным старением как сердца, так и сосудов, в основном ограничивается эндотелиальными клетками [22], тогда как при индуцировании диабетом оно происходит в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах [23]. Можно сделать вывод, что СД может быть одной из причин раннего старения миокарда с укорочением теломер и накоплением стареющих клеток, что ограничивает способность тканей к регенерации, способствуя систолической или диастолической сердечной недостаточности [24].

Таким образом, представленные данные вновь подчеркивают необходимость разобрать особенности метаболических изменений у пациентов с СД 2 типа и требуют дальнейших рандомизированных клинических испытаний.

Кардиопротективный эффект современной гипогликемической терапии и перспективы её применения

Гипогликемические препараты — аналоги ГПП1 [25] и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ингибиторы НГК2) [26], ранее имеющие ограничения в применении у пациентов с ХСН, в настоящее время продемонстрировали не только лучший контроль уровня сахара крови, но и снижение сер-

дечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с СД 2 типа.

Биологическое действие агонистов ГПП1 направлено на потребление и утилизацию богатых энергией субстратов. При нормальных условиях эндогенный ГПП1 участвует в контроле аппетита и ощущения сытости. Принципиальное ограничение уровня ГПП1 в плазме осуществляется ферментом дипептилпептидазы-4 (ДПП4) и естественным выведением через почки, поэтому в качестве лекарственных препаратов сейчас с успехом используют ингибитор ДПП4 и аналоги ГПП1. Эндогенный ГПП1 оказывает влияние на уровень глюкозы через подавление аппетита, секрецию глюкагона и стимуляцию секреции инсулина. Рецепторы ГПП1 также экспрессируются и в сердце, что даёт возможность воздействия на работу сердца при использовании аналогов ГПП1 [27]. Их действие в сердце осуществляется через синтез цАМФ в кардиомиоцитах или косвенно за счет изменения уровня глюкозы и инсулина в крови.

В исследовании LEADER, где оценивали эффект лираглутида по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, было продемонстрировано значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых причин. Аналогичные результаты получены при исследовании семаглутида в отношении частоты развития сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по сравнению с плацебо [28]. В исследовании EXCELL оценивали безопасность применения препарата в отношении сердечно-сосудистой системы. Было показано, что эксенатид сопоставим с плацебо в отношении безопасности сердечно-сосудистых событий, но и не даёт преимуществ по сравнению с плацебо в отношении кардиопротекции [29].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании FIGHT оценивалось влияние агонистов ГПП1 на прогрессирование сердечной недостаточности. Лираглутид назначался пациентам с верифицированной ХСН с сниженной ФВ, при этом было показано, что препарат не улучшал клинического состояния в амбулаторном периоде, несмотря на предыдущие результаты исследований, показывающие, что терапия агонистами ГПП1 может снизить резистентность миокарда к инсулину у пациентов с тяжелыми кардиопатиями [30]. Не было продемонстрировано преимуществ лираглутида и на достижение вторичных конечных точек по ЭхоКГ, 6-минутный тест с ходьбой и качество жизни пациента. Отрицательный результат авторы объясняли повышением секреции инсулина при использовании ГПП1. И это стало ещё одним доказательством теории о защитной роли инсулинорезистентности. Авторы предполагают, что повышение секреции эндогенного инсулина является неблагоприятным фактором для пациентов с ХСН,

и резистентность миокарда к инсулину следует рассматривать как адаптивный механизм для этой группы больных.

Ингибиторы ДПП4 предотвращают распад эндогенного ГПП1 и тем самым оказывают косвенный благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему. Однако результаты многоцентровых наблюдательных исследований не показали положительного влияния ингибиторов ДПП4 на число госпитализаций с ХСН. Исследование SAVOR-TIMI 53 продемонстрировало увеличение риска госпитализаций пациентов с ХСН на саксаглиптине на 27% по сравнению с плацебо — препарат не оказывал какого-либо кардиопротективного действия [31]. В метаанализе крупных исследований у пациентов с СД на инкретинах было показано отсутствие повышения риска госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с данными по пациентам со стандартными комбинациями противодиабетических препаратов [32].

Ингибиторы НГК2 снижают частоту гипергликемии у пациентов с СД 2 типа путем уменьшения реабсорбции почечной глюкозы, тем самым увеличивая экскрецию глюкозы с мочой. EMPA-REG OUTCOME исследование показало, что у пациентов с СД 2 типа и высоким риском ССЗ на эмпаглифлозине снижались количество ИМ, ОНМК и общая смертность, несмотря на довольно скромный эффект контроля гликемии в виде снижения гликозилированного гемоглобина на 0,4% в течение 94 дней [26]. Программа испытаний CANVAS, где оценивали эффект канаглифлозина, показала, что пациенты с СД 2 типа и высоким риском ССЗ имели значительно более низкий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и ОНМК при приеме ингибиторов НГК2, чем те, кто получил плацебо, но чаще подвергались оперативным лечением по поводу ампутаций [33]. В исследовании DECLARE показано, что назначение дапаглифлозина не увеличивало частоту развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и несколькими факторами риска развития ССЗ или верифицированной сердечно-сосудистой патологией. Также продемонстрировано статистически значимое снижение количества госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смертности [34].

В ретроспективном исследовании CVD-REAL, с оценкой количества госпитализаций по поводу ХСН и общей смертности у пациентов с СД 2 типа, получавших ингибиторы НГК2, сравнивали с группой пациентов на других препаратах, снижающих уровень глюкозы. Было показано, что лечение ингибиторами НГК2 приводило к относительному сниже-

нию риска госпитализации от ХСН на 39% и снижению общей смертности на 51%. Важно отметить, что в это исследование включались пациенты с не диагностированными ССЗ, что кардиопротективный эффект от этой группы препаратов можно получить и при низком риске развития ССЗ [35].

На сегодня сформулированы несколько гипотез, которые объясняют защитный эффект ингибиторов НГК2: 1) снижение общего объема плазмы (увеличение гематокрита на 5% ассоциировано с 35% снижением относительного риска госпитализаций от ХСН на эмпаглифлозине); 2) восстановление клеточного энергетического гомеостаза за счет активации АМПК; 3) развитие легкого кетоацидоза, который может улучшать метаболизм миокарда и почечную функцию, учитывая, что окисление кетоновых тел дает больше АТФ на одну потребленную молекулу кислорода, чем окисление пальмитата; 4) выведение глюкозы с мочой обеспечивает снижение потребленных калорий, что коррелирует с потерей массы тела [36].

Заключение

Наука в настоящее время значительно продвинулась в своем понимании механизмов развития и прогрессирования СД 2 типа. Достигнуты определенные успехи в характеристике метаболического фенотипа диабетической кардиомиопатии и в определении связи между метаболизмом миокарда и его ремоделированием, структурными и функциональными изменениями. СД рассматривается в качестве независимого предиктора развития ХСН, а контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа является важным механизмом профилактики сердечной дисфункции и развития ХСН. Тем не менее, основной вопрос — является ли изменение в использовании энергетического субстрата при СД ответственным за развитие ремоделирования сердца с развитием его дисфункции, остается открытым. Также требуются дополнительные исследования в оценке кардиопротективных эффектов уже используемых гипогликемических препаратов и метаболических агентов. Управление метаболизмом миокарда представляется в настоящее время перспективной терапевтической мишенью, а идущие в этой области исследования обещают значительные успехи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию МНОЦ МГУ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016;387:1513-30. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *The American Journal of Cardiology*. 1974;34(1):29-34. doi:10.1016/0002-9149(74)90089-7.
3. Khan H, Anker SD, Januzzi JL Jr, et al. Heart Failure Epidemiology in Patients With Diabetes Mellitus Without Coronary Heart Disease. *Journal of Cardiac Failure*. 2019;25(2):78-86. doi:10.1016/j.cardfail.2018.10.015.
4. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*. 2008;29(11):1377-85. doi:10.1093/eurheartj/ehn153.
5. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84. doi:10.2337/diacare.27.8.1879.
6. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703. doi:10.2337/diacare.27.3.699.
7. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American Journal of Cardiology*. 1972;30(6):595-602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
8. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation Research*. 2018;122(4):624-38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
9. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:883-903. doi:10.2147/VHRM.S11681.
10. Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almorós A, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart*. 2019;105(4):337-45. doi:10.1136/heartjnl-2016-310342.
11. Qbrezan AG. Controversial questions: "cardiomyopathy" or "myocardiodystrophy"? *Vestnik of St. Petersburg University*. 2014;3:192-208. (In Russ.) Обрезан А. Г. Дискуссионные вопросы кардиологии: "кардиомиопатия" или "миокардиодистрофия"? *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2014;3:192-208.
12. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2018;39(48):4243-54. doi:10.1093/eurheartj/ehy596.
13. Muhammad IF, Borné Y, Östling Get, et al. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1739-45. doi:10.2337/dc17-1071.
14. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(5):356-66. doi:10.1016/S2213-8587(15)00044-3.
15. Randle PJ, Garland PB, Hales SN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet (London, England)*. 1963;1(7285):785-9. doi:10.1016/s0140-6736(63)91500-9.
16. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):913-22. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.027.
17. Zhang L, Ding WY, Wang ZH, et al. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1):109. doi:10.1186/s12967-016-0849-1.
18. Liepinsh E, Skapare E, Svalbe B, et al. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur. J. of Pharmacology*. 2011; 6589(2-3):277-83. doi:10.1016/j.ejphar.2011.02.019.
19. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493-8. doi:10.2337/dc08-1543.
20. Parrinello S, Coppe JP, Krtolica A, et al. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. *Journal of Cell Science*. 2005;118(Pt 3):485-96. doi:10.1242/jcs.01635.
21. Katsuami G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Vascular Senescence in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:18. doi:10.3389/fcvm.2018.00018.
22. Gevaert AB, Shakeri H, Leloup AJ, et al. Endothelial Senescence Contributes to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in an Aging Mouse Model. *Circulation. Heart Failure*. 2017;10(6):e003806. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
23. Shakeri H, Gevaert AB, Schrijvers DM, et al. Neuregulin-1 attenuates stress-induced vascular senescence. *Cardiovascular Research*. 2018;114(7):1041-51. doi:10.1093/cvr/cvy059.
24. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes*. 2016;7(9):E58. doi:10.3390/genes7090058.
25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England J. of Medicine*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
26. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMc1600827.
27. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(8):955-61. doi:10.1161/01.CIR.0000139339.85840.DD.
28. Ipp E, Genter P, Childress K. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(9):890-2. doi:10.1056/NEJMc1615712.
29. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
30. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-8. doi:10.1001/jama.2016.10260.
31. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
32. Abdesselam I, Pepino P, Troalen T, et al. Time course of cardiometabolic alterations in a high fat high sucrose diet mice model and improvement after GLP-1 analog treatment using multimodal cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Off. J. of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:95. doi:10.1186/s12968-015-0198-x.
33. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
34. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
35. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. *Circulation*. 2017;136(3):249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
36. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17:6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
37. Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, et al. Mechanisms in endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur. J. of Endocrinology*. 2018;178(4):R127-R139. doi:10.1530/EJE-17-0724.

ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПОКСАНТОВ

УДК 615.015:616-001.8

© **О. С. Левченкова, В. Е. Новиков, Е. В. Пожилова**

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ.

Ключевые слова:

гипоксия; антигипоксанты прямого энергизирующего действия; антигипоксанты непрямого энергизирующего действия; фармакологическая коррекция гипоксии.

Резюме

В обзоре изложены современные представления о фармакодинамике основных групп антигипоксантов. На основании анализа данных литературы и собственных экспериментальных исследований обсуждаются механизмы антигипоксической активности препаратов прямого и непрямого энергизирующего действия. Рассматриваются вопросы клинической эффективности и применения в медицинской практике лекарственных препаратов с антигипоксической активностью.

ВВЕДЕНИЕ

Приоритет в создании специфических фармакологических средств для защиты от гипоксии принадлежит отечественным ученым. Впервые это направление стало разрабатываться в 60-е годы XX века на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в Ленинграде под руководством профессора В. М. Виноградова. В те же годы был введен в употребление термин «антигипоксанты». Первыми соединениями, которые стали называть антигипоксантами, были аминотиоловые производные, такие как гутимин [13].

В последующие годы соединения иной химической структуры (цитохром С, убихинон, гипоксен, мексидол и др.) существенно расширили класс антигипоксантов, и на сегодняшний день это уже достаточно внушительный самостоятельный класс фармакологических веществ. В настоящее время обсуждение вопросов фармакологии антигипоксантов перестало носить сугубо экспериментально-теоретический характер. Накопленная база экспериментальных данных, успешные клинические исследования позволили многим соединениям найти своё клиническое применение [33, 34, 42, 45, 46, 47, 48, 49].

Взгляд на то, какие именно лекарственные средства можно отнести к собственно антигипоксантам, с течением времени претерпел ряд изменений. Поскольку главными показателями гипоксии являются нарушения энергетического обмена, то и защита организма от гипоксии должна заключаться, прежде всего, в восстановлении энергетического баланса клетки. Поэтому в настоящее время антигипоксан-

тами принято называть вещества метаболического типа действия, способные корректировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать тем самым устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию [7, 18, 36, 43].

Сегодня антигипоксанты все чаще назначают в составе комбинированной фармакотерапии при различных заболеваниях, сопровождаемых состояниями гипоксии и ишемии. Если очертить круг основных показаний к применению антигипоксантов, то можно выделить такие значимые направления их использования, как нейропротекция, кардиопротекция, гепатопротекция, гастропротекция, ангиопротекция.

По механизму действия и месту приложения действия в системе внутриклеточного метаболизма антигипоксанты можно подразделять на вещества прямого и непрямого энергизирующего действия.

АНТИГИПОКСАНТЫ ПРЯМОГО ЭНЕРГИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

В эту группу относятся так называемые корректоры нарушений энергетического обмена (иначе корректоры дисфункции дыхательной цепи митохондрий). Они оказывают прямое влияние на работу митохондриальных ферментных комплексов (рис. 1). Среди них выделяют три основных типа:

1. Корректоры нарушенной электронтранспортной функции МФК I (1-го митохондриального ферментного комплекса). К ним относятся, в частности, производные хинонов, гипоксен, а также производные рибофлавина и никотинамид. Средствами растительного происхождения, содержащими хинонную структуру в молекуле, являются флавоноиды. Среди биофлавоноидов наиболее широкое применение имеют рутин, кверцетин, гесперидин, которые нашли свое применение преимущественно в качестве ангиопротекторов. Так, например, гесперидин в комбинации с диосмином (детралекс) используется при венозной недостаточности нижних конечностей. В эксперименте показана кардиопротекторная активность диосмина и гесперидина [19, 28].

Основным синтетическим антигипоксантом, нормализующим работу МФК1, является гипоксен (МНН полидигидроксифениленсульфонат натрия). Гипоксен был синтезирован в середине 70-х годов,

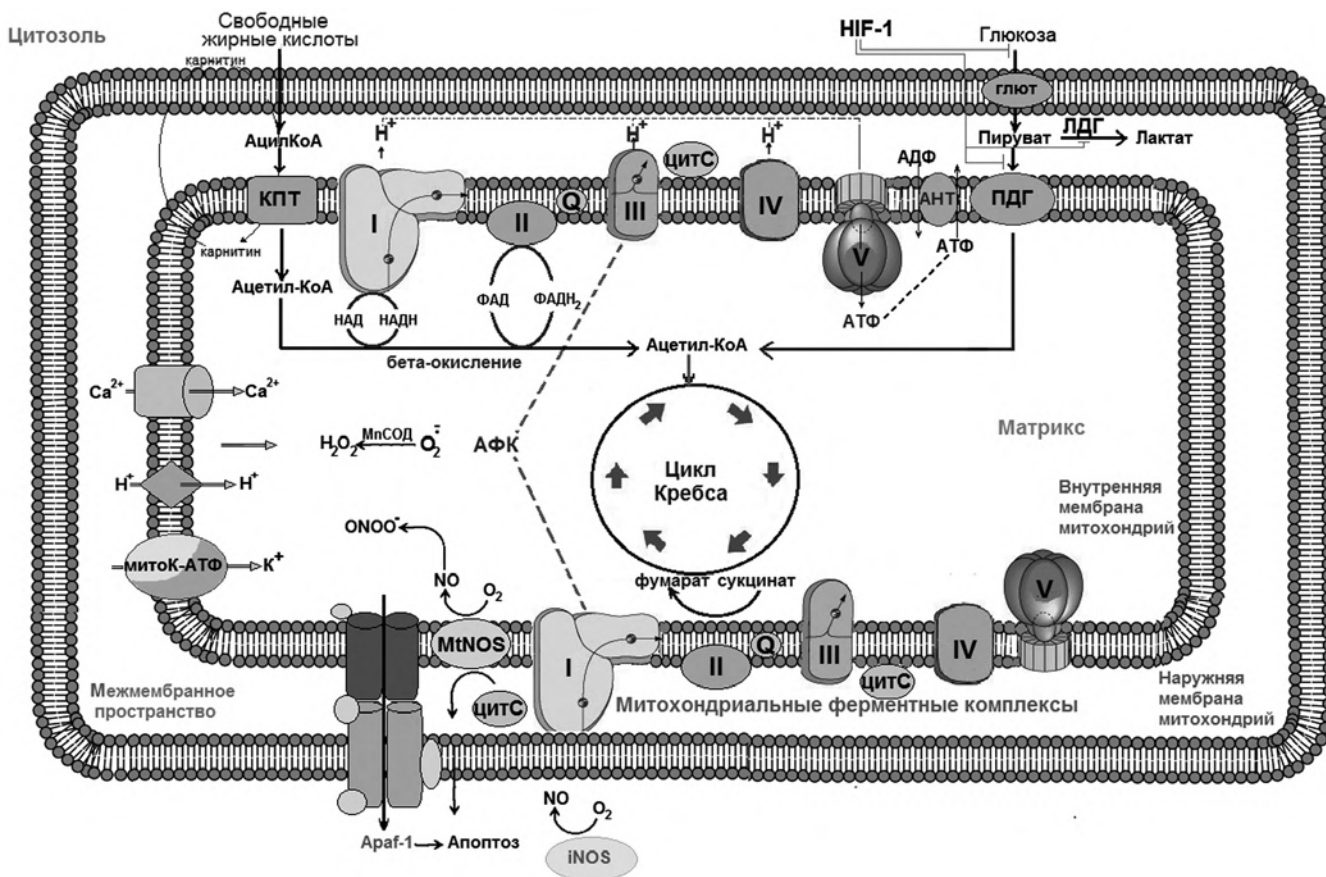
с 1996 года разрешен к медицинскому применению. Гипоксен не является естественным компонентом дыхательной цепи, в литературе препараты подобного типа действия называют «искусственные редокс-системы» [29, 33]. Гипоксен играет роль переносчика электронов, способен прокладывать искусственный канал в обход поврежденного 1-го и 2-го комплексов дыхательной цепи митохондрий, ингибированных вследствие гипоксии. В результате он способен восстанавливать процесс образования макроэргов (АТФ и креатинфосфата), нарушенный патологическими факторами. Кроме того, гипоксен активирует системы транспорта кислорода от эритроцита в ткани.

Антигипоксический эффект гипоксена сопровождается значительным снижением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови. Антиоксидантные свойства препарата обусловлены его полигидрофениленовой структурой, гидроксильные группы которой легко отдают свой атом водорода и способны связать большое количество свободных радикалов.

Клиническая эффективность гипоксена продемонстрирована во многих исследованиях [1, 34, 35], результаты которых можно представить в виде следующих показаний к применению: при ишемической

болезни сердца (ИБС) как для профилактики приступов стенокардии, так и при лечении острого инфаркта миокарда; в комплексном лечении ишемических и травматических повреждений ЦНС; в комплексном лечении острых и хронических заболеваний легких (пневмоний, хронического обструктивного бронхита и др.); при обширных оперативных вмешательствах, комплексной терапии тяжелых травматических поражений, при кровопотере, ожоговой болезни; при гипоксии, развивающейся при нахождении организма в экстремальных условиях (гипертермия, высокогорье, подводные работы, повышенные физические нагрузки, операторская деятельность и др.); при алкогольной интоксикации. Показана эффективность гипоксена на модели токсического гепатита, когда его применение приводило к выраженному повышению функциональной способности митохондрий печени [17], выявлены гастропротекторные свойства [32]. Возможно местное применение гипоксена. Так, препарат показан при генерализованном пародонтите [22].

2. Активаторы функции МФК II (2-го митохондриального ферментного комплекса) поддерживают активность сукцинатоксидазного (ФАД-зависимого)



■ **Рис. 1. Возможные митохондриальные мишени действия антигипоксантов:**

I — комплекс НАДН-дегидрогеназы, II — комплекс сукцинатдегидрогеназы, III — комплекс убиквинол цитохрома С оксидоредуктазы, IV — комплекс цитохромоксидазы, V — комплекс АТФ-синтазы, HIF-1 — гипоксией индуцированный фактор-1, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПДГ — пируватдегидрогеназа, митК-АТФ — митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал, mtNOS — митохондриальная синтаза оксида азота, MnSOD — митохондриальная марганца супероксиддисмутаза, АФК — активные формы кислорода, КПТ — карнитин-пальмитоилтрансфераза, Araf-1 (англ. Apoptotic peptidase activating factor 1) — апоптоз инициирующий белковый фактор-1

звена, позднее угнетающегося при гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами при наличии в митохондриях субстрата окисления в данном звене — сукцината (янтарной кислоты). Недостаточное количество сукцината, а также недостаточная активность сукцинатдегидрогеназы могут стать факторами, лимитирующими данный механизм. Создание условий, обеспечивающих активность сукцинатаоксидазного пути окисления на начальной стадии нарушений энергетического обмена при гипоксии, позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию клеток.

Для активации этого срочного компенсаторного механизма используются следующие подходы: применение солей янтарной кислоты (натрия или аммония сукцината); применение различных органических сукцинатсодержащих соединений (мексидол, проксипин, реамберин); активация эндогенного образования сукцината либо путем введения предшественников сукцината, которые метаболизируются до янтарной кислоты, либо через повышение активности сукцинатдегидрогеназы (натрия оксibuтират, пирацетам, эмоксипин) [14].

Поиск и внедрение в клиническую практику такого типа действия препаратов прошел целую эволюцию. Первым препаратом был сукцинат натрия, который при курсовом применении оказывал слабое антигипоксическое действие, что связано с низкой проницаемостью сукцината через биологические мембраны. Затем стали комбинировать сукцинат с некоторыми метаболитами, которые должны были способствовать лучшему его проникновению в клетку, например, с лимонной кислотой в препарате лимонтар, что несколько повышало биодоступность сукцината, но он все равно не проникал внутрь митохондрий. К подобным препаратам относится когитум (ацетиламиносукцинат), он нашел своё применение в лечении астении, поскольку способствует стабилизации процессов нервной регуляции, но не используется как антигипоксикант [44].

К сукцинатсодержащим препаратам относится средство неотложной помощи — реамберин (меглюмина натрия сукцинат), используемый в отделениях интенсивной терапии и реанимации в качестве антигипоксического и детоксицирующего средства при острых интоксикациях различной этиологии, при гипоксических состояниях в результате массивной кровопотери, острой сердечной и дыхательной недостаточности и других нарушениях кровообращения органов и тканей [27]. Однако при применении реамберина, как и при применении других препаратов, содержащих экзогенный сукцинат, необходимо учитывать, что они относительно плохо проникают через биологические мембраны.

Более перспективен в этом смысле сукцинатсодержащий препарат мексидол (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат), сочетающий

антигипоксическую активность сукцината с антиоксидантными свойствами основания (производное 3-оксипиридина). Именно молекула 3-оксипиридина облегчает проникновение сукцината в клетку и его последующее окисление в дыхательной цепи (т.е. сукцинат используется митохондриями в качестве субстрата окисления). Мексидол вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран [10, 21].

Мексидол оказывает отчетливое антигипоксическое действие в условиях гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и гемической гипоксии. Доказана эффективность мексидола при гипоксии миокарда и при разных вариантах церебральной гипоксии. Изучено влияние мексидола и его структурных аналогов на функцию митохондрий мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Достоверно установлено, что мексидол активизирует дыхательную функцию митохондрий, повышает сопряженность процессов окисления и фосфорилирования и синтез АТФ в единицу времени [29].

В настоящее время у мексидола выявлены и другие фармакологические эффекты (ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие), что расширяет спектр показаний для его применения. В клинике мексидол применяют при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегето-сосудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга, абстинентном синдроме при алкоголизме и наркоманиях, при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [3, 11]. Включение мексидола в комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита (в виде аппликаций или ультрафонофореза) повышает эффективность фармакотерапии и сокращает сроки лечения [40, 41].

Разрабатываются новые лекарственные формы и способы доставки мексидола в организм. В частности, ведется изучение возможности использования средства в трансдермальных системах. Разработаны составы и сконструированы матричные пластыри с мексидолом [20].

3. Корректоры цитохромного участка дыхательной цепи. К этой группе относятся препараты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий, участвующие в переносе электронов (цитохром С и убихинон), а также комбинированные препараты: энергостим и цитофлавин. В экспериментальных исследованиях показано, что экзогенный цитохром С при гипоксии проникает в клетку и митохондрии,

встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования.

Вопрос эффективности препарата цитохрома С в клинической практике остается дискуссионным. С одной стороны, показано, что цитохром С может быть полезным средством комбинированной терапии критических состояний. Показана эффективность препарата при отравлении снотворными средствами, окисью углерода, инфекционных и ишемических повреждениях миокарда, пневмониях, нарушениях мозгового и периферического кровообращения, катаракте и склеротической макулодистрофии [4]. С другой стороны, лекарственная форма водорастворимого цитохрома С имеет существенные недостатки — препарат не проникает через биологические мембраны в клетку и быстро выводится из организма. Проникновению водорастворимого препарата через липидные участки биомембран, а также удержанию его в деструктивных участках организма, возможно, способствовало бы инкапсулирование его в липосомальную оболочку. Кроме того, являясь ферментным препаратом, получаемым путем экстракции из ткани сердца крупного рогатого скота и свиней, цитохром С может вызывать аллергические реакции.

Другим компонентом дыхательной цепи, выступающим в роли переносчика электронов в электротранспортной цепи митохондрий, увеличивающим при этом уровень АТФ в тканях, является коэнзим Q10 — убихинон. Показано, что применение КоQ10 сопровождается увеличением его содержания в митохондриях мозга, что, в свою очередь, оказывает протекторное влияние при некоторых нейродегенеративных заболеваниях. Положительный эффект КоQ10 отмечают при ишемии-реперфузии и в условиях активации перекисного окисления липидов. Однако, несмотря на рост популярности КоQ10, данные об эффективности применения фармакологических препаратов коэнзима Q10 как в клинике, так и в эксперименте достаточно противоречивы [26, 53].

К сожалению, в связи с нерастворимостью в воде, относительно небольшой растворимостью в жирах и достаточно большой молекулярной массой коэнзима Q10, биодоступность его, определенная в опытах на крысах, составляет всего около 2–3%. Определение абсолютной биодоступности СоQ10 у человека на сегодня невозможно из-за отсутствия форм для внутривенного введения.

Тем не менее, клинические исследования последних десятилетий показали терапевтическую эффективность коэнзима Q10 в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертонии, атеросклероза и синдрома хронической усталости. В связи с особенностями фармакокинетики коэнзима Q10 препарат должен назначаться длительно с целью повышения его содержания в ткани сердца и оказания кардиопротек-

торного эффекта. Кардиопротекторное действие коэнзима Q10 многократно и убедительно показано в эксперименте. Одним из механизмов кардиопротекторного действия коэнзима Q10 может быть ингибирование временных пор в мембране митохондрий, открывающихся под действием активных форм кислорода [27, 51]. Следует отметить, что применение убинона на фоне уже развившейся гипоксии оказывается малоэффективным, а отсутствие инфузионной лекарственной формы затрудняет его применение в неотложной медицине.

С целью проведения комплексной фармакотерапии гипоксических состояний перспективно применение комбинированных препаратов, каждый компонент которых обладает разным механизмом антигипоксического действия, что способствует потенцированию их защитных эффектов. Этим объясняется появление комбинированных препаратов антигипоксантов. Так, например, был создан препарат энергостим, содержащий никотинамидадениндинуклеотид (НАД), цитохром С и инозин. После внутривенного введения экзогенный НАД, проникая через мембраны митохондрий, ликвидирует дефицит цитозольного НАД, восстанавливает активность НАД-зависимых дегидрогеназ. Экзогенный цитохром С в митохондриях нормализует перенос электронов и протонов к цитохромоксидазе, а включение инозина — метаболита, стимулирующего синтез адениловых нуклеотидов, усиливает коронарный кровоток. По данным некоторых авторов, по эффективности лечения инфаркта миокарда в составе традиционной комбинированной терапии препарат во много раз превосходит действие других антигипоксантов: в 3–4 раза — милдронат, гипоксен и солкосерил, в 5–6 раз — цитохром С, убихинон и даже триметазидин [45]. Но в настоящее время препарат практически не используется.

Другим комбинированным препаратом является цитофлавин, в состав которого входят сукцинат, инозин, никотинамид и рибофлавина мононуклеотид натрия. Благодаря входящим в состав активным веществам цитофлавин активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты и снижает образование свободных радикалов. Оказывает противоишемическое действие, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза [24]. Цитофлавин используют в качестве нейропротектора при острых нарушениях мозгового кровообращения, хронической ишемии мозга, токсической и постгипоксической энцефалопатии, отравлении нейротропными ядами и др. [15].

Препарат неотон, созданный на основе макроэргического соединения — креатинфосфата, компенсирует дефицит креатинфосфата в клетке в условиях

кислородной недостаточности. Креатинфосфат играет ключевую роль в энергетическом обеспечении мышечного сокращения, осуществляя внутриклеточный транспорт энергии от мест производства к местам использования. С исчерпанием запасов креатинфосфата клетка теряет способность сокращаться даже при наличии достаточного количества АТФ. Наиболее изучено нормализующее влияние неотона на метаболизм и функции миокарда. При повреждении миокарда существует тесная связь между содержанием в клетке высокоэнергетических фосфорилирующих соединений, выживаемостью клетки и способностью к восстановлению функции сокращения. Основными показаниями к применению креатинфосфата являются острый инфаркт миокарда, интраоперационная ишемия миокарда, хроническая сердечная недостаточность. Неотон может применяться в неврологии для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения [27].

Раньше для устранения энергодефицита, развивающегося при гипоксии, применяли экзогенный АТФ. Однако препараты АТФ проявляют слабую антигипоксическую активность из-за практического дефосфорилирования в крови и поступления в клетку в энергетически обесцененном виде. Опыт его клинического применения показал низкую эффективность [34]. Использование его предшественника инозина (рибоксина) также не может гарантировать увеличение пула готового АТФ в клетках миокарда, поскольку как доставка производного пурина, так и его проникновение в клетку в условиях ишемии достаточно затруднены.

АНТИГИПОКСАНТЫ НЕПРЯМОГО ЭНЕРГИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Антигипоксантами этой группы относятся к корректорам нарушений метаболических путей. Подобные препараты не оказывают прямого влияния на работу митохондриальных ферментных комплексов, но влияют на различные метаболические процессы внутри клетки, которые связаны с энергетическим обменом. Тем не менее, подобное воздействие в гипоксических условиях (активация или подавление энергетических процессов) может оказывать положительное влияние на энергетику клетки, что и обуславливает антигипоксический эффект данной группы соединений.

Антигипоксантами непрямого энергизирующего действия условно подразделяют на:

- **корректоры нарушений транспорта и окисления жирных кислот:** триметазидин, милдронат, ранолазин, L-карнитин.
- **корректоры нарушенной эффективности гликолиза:** амтизол, гутимин, метапрот.
- **корректоры нарушений обмена пирувата:** тиамин, кокарбоксилаза, биотин, димесфосфон.
- **корректоры дефектов цикла трикарбоновых кислот:** актовегин, солкосерил, липоевая кислота.

Первую группу, которую также называют ингибиторами окисления жирных кислот, используют в настоящее время в комплексной терапии ИБС.

Как известно, необходимым условием нормального функционирования кардиомиоцитов является поддержание должного уровня синтеза АТФ. В условиях нормоксии кардиомиоциты «получают» АТФ за счет расщепления ацетил-КоА в цикле Кребса, и основными источниками энергии выступают глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). При адекватном кровоснабжении миокарда 60–90% ацетил-КоА образуется за счет окисления свободных жирных кислот, а остальные 10–40% — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты (ПВК). Примерно половина ПВК внутри клетки образуется за счет гликолиза, а вторая половина — из лактата, поступающего в клетку из крови. Если в клетке достаточно кислорода, то окисление жирных кислот внутри митохондрий является самым продуктивным путем окисления, дающим организму максимальное количество энергии (т.е. молекул АТФ). Но в условиях гипоксии количество поступающего кислорода недостаточно для окисления жирных кислот, происходит накопление недоокисленных форм жирных кислот (ацилкарнитин, ацил-КоА), которые способны блокировать адениннуклеотидтранслоказу, что сопровождается подавлением транспорта произведенного в митохондриях АТФ в цитозоль и повреждением мембраны клеток. Образование АТФ через окисление глюкозы требует меньше кислорода, чем образование АТФ из СЖК, поэтому в условиях гипоксии применение ингибиторов окисления жирных кислот является патогенетически оправданным.

В зависимости от того, на каком этапе и каким именно образом эти препараты снижают окисление жирных кислот в пользу окисления глюкозы, их подразделяют на:

- прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы-I, которые блокируют образование комплекса карнитин–СЖК и его трансмембранный транспорт в митохондрии (пергекселин, этмоксир; в России данные препараты не зарегистрированы);
- парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (триметазидин, милдронат, ранолазин);
- не прямые ингибиторы окисления жирных кислот (карнитин).

Триметазидин блокирует фермент цикла окисления свободных жирных кислот — 3-кетоацил КоА-тиолазу, что ведет к частичному угнетению окисления жирных кислот и компенсаторной активации окисления глюкозы [39]. В результате усиливается синтез АТФ при снижении потребности миокарда в кислороде. Известно также, что триметазидин стимулирует процесс обновления фосфолипидов в клетках, обеспечивая защиту мембран от ишемического повреждения.

Свободные ЖК, которые не используются в цепи β -окисления, активно участвуют в синтезе фосфолипидов, обеспечивающих восстановление поврежденных мембранных структур. Немаловажно и то, что триметазидин уменьшает степень выраженности внутриклеточных электролитных нарушений, возникающих при ишемии и реперфузии миокарда, предотвращая развитие внутриклеточного ацидоза, устраняет перегрузку ишемизированной клетки ионами кальция. Это также способствует экономии АТФ. Кроме того, триметазидин опосредованно повышает активность антиоксидантных ферментов, препятствуя окислительному стрессу. Клиническая эффективность триметазида подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями, в которых продемонстрированы кардиопротекторные свойства препарата при стабильной стенокардии, проведении чрескожной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования [46].

Ранолазин — ещё один стимулятор метаболизма глюкозы в миокарде, частичный ингибитор окисления жирных кислот. Проявил высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии и в комбинации с бета-адреноблокаторами. Кроме того, выяснено, что препарат блокирует натриевые каналы предсердий, которые активируются в условиях ишемии и приводят к перегрузке миокарда ионами кальция [45]. В нашей стране препарат не зарегистрирован.

Милдронат (МНН триметилгидразиния пропионат) уменьшает количество карнитина в клетке за счет блокады фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы. Синтез карнитина (аминокислоты, которая транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии, в которых происходит их β -окисление до ацетил-КоА с последующей его утилизацией) останавливается на стадии его предшественника — гамма-бутиробетаина. Вследствие этого нарушается карнитин-опосредованный транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану митохондрий, что приводит к переключению обмена веществ на извлечение энергии из углеводов, благодаря чему осуществляется кислородосберегающий эффект милдроната. Препарат стимулирует аэробный гликолиз, предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ ацилкарнитина и ацил-КоА, которые повреждают клеточные мембраны и блокируют доставку АТФ из митохондрий к органеллам клетки. Милдронат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки.

Ещё одним положительным эффектом милдроната является его свойство индуцировать эндотелиальную NO-синтазу, в результате чего увеличивается синтез оксида азота (NO). Молекула NO по гуанилатциклазному механизму сни-

жает содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, улучшению микроциркуляции, улучшению эндотелиальной функции. Кроме того, согласно разработкам российских ученых [23], оксид азота является также медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы, универсальным регуляторным фактором процесса адаптации. NO регулирует процесс срочной и долговременной адаптации при адекватной стресс-реакции. При чрезмерном воздействии оксид азота не выполняет свою регуляторную роль. Милдронат, являясь индуктором биосинтеза NO, оказывает непосредственное влияние на процесс регуляции адаптации, таким образом, проявляя свое адаптогенное действие.

Наиболее изучена клиническая эффективность милдроната при ИБС и хронической сердечной недостаточности. Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни таких пациентов, снижает среднее суточное потребление нитроглицерина. В неврологии милдронат используют при нарушениях мозгового кровообращения у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития [12].

Карнитин является эндогенным соединением и образуется из лизина и метионина в печени и почках. Он играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение короткоцепочечных жирных кислот происходит без карнитина. Карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА. Антигипоксическое действие препарата связано с блокадой транспорта жирных кислот в митохондрии, является дозозависимым и проявляется лишь при назначении высоких доз препарата, в то время как низкие дозы обладают лишь специфическим витаминным действием.

Длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка. Положительный эффект от применения препарата получен при тяжелых черепно-мозговых травмах, гипоксии плода, отравлении угарным газом [6].

В условиях гипоксии выраженное защитное действие оказывают аминотиоловые антигипоксанты (гутимин, амтизол и др.), относящиеся к корректорам гликолиза. Препараты этого ряда не только активируют гликолиз, но и снижают уровень лактата в клетке, облегчая вход пирувата в цикл Кребса. Отчасти это объясняется уменьшением конкуренции за вход в данный цикл пирувата с остатками свободных жирных кислот, поскольку эти препараты блокируют липолиз, и, следовательно, высвобождение жирных кислот. Гутимин оптимизирует основной обмен, уменьшает потребность организма в кислороде в результате тотального снижения дыхательного контроля во всех

клетках. Кроме того, гутимин стабилизирует клеточные мембраны и мембраны органелл клеток, в частности мембраны митохондрий, предотвращает разобщение окисления с фосфорилированием при гипоксии.

Амтизол демонстрирует высокую эффективность при развитии большинства форм кислородной недостаточности, преимущественно, за счёт оптимизации энергетического обмена в клетке. Амтизол уменьшает потребность организма в кислороде за счет ослабления дыхательного контроля в тканях, торможения нефосфорилирующих видов окисления, повышения степени сопряжения окисления с фосфорилированием в митохондриальной окислительной цепи. При изучении действия амтизола на субклеточном уровне установлено, что данный препарат существенно повышает энергетический потенциал в цитозоле и ядрах клеток и усиливает транспорт АТФ из энергопродуцирующего компартмента митохондрий в энергопотребляющие компартменты. Это позволяет обеспечить экономию значительной доли кислорода с перераспределением его в пользу жизненно важных органов [13]. У амтизола обнаружен четкий положительный инотропный эффект. Он препятствует гиперкоагуляции на фоне дефицита кислорода. Показано, что амтизол обладает выраженным мембраностабилизирующим действием, оказывая тормозящее влияние на активацию процессов ПОЛ при остро развивающейся гипоксии [43].

В медицинской практике применяется другое производное бензимидазола — этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот, бемитил). В основе механизма действия метапрота лежит активация синтеза РНК, а затем белков, в частности ферментов глюконеогенеза, которые обеспечивают утилизацию лактата и ресинтез глюкозы (из пирувата, лактата, глицерина и аминокислот) — источника энергии при интенсивных нагрузках, что ведет к повышению работоспособности. Антигипоксическая активность метапрота связана с усилением синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий, что обеспечивает высокий уровень синтеза АТФ даже при дефиците кислорода. Метапрот поддерживает работу НАД- и ФАД-зависимого участка дыхательной цепи, уменьшает разобщение окисления с фосфорилированием. Показана способность препарата снижать количество потребленного кислорода животными при ЧМТ [31]. Метапрот усиливает синтез антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы) и обладает выраженной непрямой антиоксидантной активностью.

В клинической практике метапрот используется для повышения и восстановления работоспособности при воздействии на организм экстремальных условий (тяжелые физические нагрузки, гипоксия, перегревание). Для достижения максимального действия препарата оптимально его опережающее

применение по отношению, в частности к эпизоду гипоксии. Метапрот востребован в качестве нейропротектора в составе комплексной терапии при ЧМТ, менингите, энцефалите, нарушениях мозгового кровообращения, когнитивных расстройствах. Выявлена достоверная терапевтическая эффективность препарата в лечении посттравматической церебрастении, острых нарушений мозгового кровообращения. Проведены исследования, в ходе которых сделан вывод о целесообразности включения метапрота в комплекс лечебных мероприятий беременным при хронической гипоксии плода, обусловленной гестозом [42].

Большое внимание уделяется поиску антигипоксантов — корректоров нарушений обмена пирувата, а также корректоров дефектов цикла трикарбоновых кислот. К препаратам, регулирующим обмен пирувата, относятся препараты витамина В₁. Тиамин является составной частью коферментов пируватдегидрогеназного комплекса. Готовой формой кофермента, образующегося из тиамина в процессе его превращения в организме, является кокарбоксилаза. Кокарбоксилаза играет важную роль в окислительном декарбоксилации кетокилот (пировиноградной, альфа-кетоглутаровой и др.), а также в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Снижает в организме уровень молочной и пировиноградной кислоты, улучшает усвоение глюкозы. Недавно на фармрынке появился отечественный препарат корилип в форме ректальных суппозиториев для детей, содержащих кокарбоксилазу, рибофлавин и липоевую кислоту. Препарат предназначен для комплексного лечения недоношенных новорожденных детей, а также в пред- и послеоперационном периоде у детей первых лет жизни; применяется в комплексной терапии нарушений питания (гипотрофии), бактериальных и вирусных инфекций. Показана его эффективность у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития [16]. Проведено исследование, в ходе которого выявлено, что комплексное применение препаратов корилипа и кудесана (комбинированный препарат коэнзима Q10 и витамина E) в лечении ишемии миокарда у детей позволяет эффективно в кратчайшие сроки скорректировать метаболические изменения в кардиомиоцитах [25].

В качестве антигипоксантов непрямого энергизирующего действия в клинической практике применяются такие препараты, как актовегин и солкосерил, являющиеся депротеинизированными гемолизатами крови молочных телят.

Актовегин существенно повышает энергетический резерв клеток и их устойчивость к гипоксии. Связывают данное действие актовегина в том числе с наличием в его составе фосфолигосахаридов, улучшающих перенос глюкозы внутрь клетки (путем активизации ее транспортеров) и ее утилизацию в реакциях анаэробного и аэробного гликолиза.

Под действием препарата активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С-оксидаза). Вторичным эффектом является улучшение кровоснабжения. При нарушениях микроциркуляции в условиях тканевой гипоксии препарат способствует становлению капиллярной сети за счет новообразующихся сосудов. Антиоксидантное действие актовегина обусловлено наличием в его составе меди, входящей в простетическую группу супероксиддисмутазы. Актовегин широко используется в качестве нейротектора при ишемическом инсульте, ЧМТ. Он эффективен при периферической диабетической полинейропатии [2]. Его применение показано при гипоксии и ишемии различных органов и тканей и их последствиях, например, для профилактики синдрома реперфузии у больных острым инфарктом миокарда, больным, переносящим остановку кровообращения и асфиксию, при фетоплацентарной недостаточности [5, 24].

Солкосерил также как и актовегин активизирует транспорт кислорода в клетку, стимулирует синтез АТФ, усиливает белок-синтетическую активность клеток, особенно в условиях гипоксии, ускоряя тем самым процессы ранозаживления. Солкосерил стимулирует ангиогенез, способствует ревазуляризации ишемизированных тканей. Доказана клиническая эффективность применения солкосерила у больных с цереброваскулярной патологией [8].

Липоевая кислота (тиоктовая, витамин N) — витаминоподобное вещество, участвует в окислительном декарбоксилировании пирувиноградной и других α -кетокислот, усиливает гликолиз. Обладает свойствами восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение цитохрома и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли. Липоевая кислота нашла широкое применение в лечении диабетической полинейропатии, а также в качестве гепатотектора при гепатитах различной этиологии, циррозе печени [9, 38].

Сегодня продолжается активный поиск эффективных антигипоксантов и разработка возможных патогенетически обоснованных путей фармакологической коррекции гипоксических состояний [19, 30, 50, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что в клинической практике всё чаще используются препараты антигипоксантов в составе комплексной фармакотерапии различных заболеваний, поскольку их развитие прямо или косвенно связано с нарушением кислородного бюджета организма и энергетического метаболизма. Чаще всего антигипоксанты применяют при состояниях ишемии в кардиологии и неврологии. Современный уровень

знаний механизмов формирования и особенностей патогенеза гипоксических состояний позволяет выделять мишени для воздействия с помощью антигипоксантов. Последние достижения в области изучения фармакодинамики антигипоксантов открыли перспективные возможности эффективной коррекции многих метаболических нарушений, индуцированных гипоксией. Однако не следует преувеличивать терапевтическую эффективность современных антигипоксантов. Это препараты метаболического типа действия и в большинстве клинических ситуаций их эффект развивается постепенно. С их помощью невозможно полностью восстановить нарушенные метаболические процессы. Некоторые из препаратов (АТФ, цитохром С и др.) недостаточно эффективны в силу особенностей их фармакокинетики. Поэтому разработка новых эффективных препаратов антигипоксантов по-прежнему остается актуальной задачей фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А. Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — Т. 68, № 5. — С. 72–78.
2. Аметов А. С., Солуянова Т. Н. Возможности фармакотерапии актовегином при диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 23. — С. 1430–1433.
3. Андреева Н. Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии // Медицинский альманах. — 2009. — № 4(9). — С. 193–197.
4. Андриянова И. Г., Сидорова Н. Д., Селиванов Е. А. Результаты клинического применения препарата цитохрома С // Поликлиника. — 2011. — № 1. — С. 39–41.
5. Афанасьев В. В., Румянцев С. А., Кузьмина Ю. В. и др. Рациональная фармакокоррекция поражений мозга при острой и хронической ишемии // Consilium medicum. — 2010. — № 9. — С. 35–38.
6. Балыкова Л. А. Результаты и перспективы использования средств энерготропной терапии в педиатрии на примере L-карнитина // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 2. — С. 49–55.
7. Бизенкова М. Н. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 6 (часть 2). — С. 13 (3).
8. Боголепова А. Н. Солкосерил в терапии цереброваскулярной патологии // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. — 2007. — № 20. — С. 66–71.
9. Васильев А. В., Гаппаров М. М., Мартынова Е. А. и др. Влияние липоевой кислоты на пролиферацию и апоптоз клеток печени крыс при метаболическом стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2010. — № 9. — С. 279–283.
10. Воронина Т. А. Мексидол: основные нейротропные эффекты и механизм действия // Фарматека. — 2009. — № 6. — С. 35–38.
11. Воронина Т. А., Яснецов В. В. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — № 4. — С. 2–7.
12. Дзерве В. Я., Поздняков Ю. М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической

- болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 1(87). — С. 49–55.
13. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб, ООО «Издательство Н-Л», 2004. — 368 с.
 14. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и её фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 31–48.
 15. Зобнин Ю. В., Петрова А. Г., Провадо И. П. и др. Опыт применения цитофлавина при остром отравлении монооксидом углерода // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 10. — С. 18–21.
 16. Казанцева И. А. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития: Автореф. дис... канд. биол. наук. — Москва, 2008. — 22 с.
 17. Климкина Е. И., Новиков В. Е., Лосенкова С. О., Пономарева А. О. Гепато- и гастропротекторные свойства гипоксена // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — С. 98–100.
 18. Колчинская А. З., Абазова З. Х., Кумыков В. К., Хацук Б. Х. Основные вехи развития науки о гипоксии // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2002. — № 2. — С. 52–54.
 19. Крикова А. В., Новиков В. Е., Новиков А. С. Влияние диосмина и гесперидина на морфо-функциональное состояние миокарда крыс при остром стрессорном воздействии // Медицинский вестник северного Кавказа. — 2011. — № 3. — С. 61–64.
 20. Лосенкова С. О., Степанова Э. Ф., Новиков В. Е. Биофармацевтические исследования in vitro трансдермальных пластырей с мексидолом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2010. — № 1. — С. 117–122.
 21. Лукьянова Л. Д., Германова Э. Л., Чернобаева Г. Н., Цыбина Т. А. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — № 10. — С. 388–392.
 22. Лянова Д. К., Слонова В. М., Галабуева А. И. и др. Антигипоксанты в патогенезе и терапии воспалительных заболеваний пародонта // Российский стоматологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 15–17.
 23. Манухина Е. Б., Дауни Х. Ф., Маклет Р. Т., Малышев И. Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 25–34.
 24. Маскин С. С., Пономарев Э. А., Пчелинцев К. Э. и др. Фармакологическая нейропротекция головного мозга при операциях на сонных артериях // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2011. — № 6. — С. 70–72.
 25. Масленникова Г. П. Ишемия миокарда у детей и подростков от 0 до 18 лет: Автореф. дис... канд. биол. наук. — Оренбург, 2007. — 21 с.
 26. Медведев О. С., Каленикова Е. И., Городецкая Е. А., Шашурин Д. А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике — теоретические основы и результаты клинических исследований // Кардиология. — 2010. — № 6. — С. 34–38.
 27. Никонов В. В., Павленко А. Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 3–4. — С. 22–23.
 28. Новиков В. Е., Крикова А. В., Степанова Э. Ф. Кардиопротекторное действие растительных флавоноидов на фоне алкогольной интоксикации этанолом // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. — 2006. — Т. 5, № 4. — URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12-html/novikov/novikov.html>. (дата обращения: 22.02.12).
 29. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Фармакология гипоксии. — Смоленск: СГМА, 2007. — 130 с.
 30. Новиков В. Е., Одринский П. П. К механизму антигипоксического действия нового производного алкенилимидазола // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. — 2010. — Т. 8, № 10. — С. 47–51.
 31. Новиков В. Е., Пономарева Н. С., Шабанов П. Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. — Смоленск–СПб.: Элби–СПб, 2008. — 176 с.
 32. Новиков В. Е., Крюкова Н. О., Новиков А. С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — № 5. — С. 15–18.
 33. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть I) // ФАРМиндекс-Практик. — 2004. — № 6. — С. 30–39.
 34. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II) // ФАРМиндекс-Практик. — 2005. — № 7. — С. 48–63.
 35. Применение гипоксена в общеклинической практике // Методические рекомендации, Москва, 2006. URL: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?articleid=3704> (дата обращения: 08.04.12)
 36. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты: Ред. Л. Д. Лукьянова, И. Б. Ушаков. — М.; Воронеж: Изд-во «Истоки», 2004. — 590 с.
 37. Сагач В. Ф., Вавилова Г. Л., Рудык Е. В. и др. Коэнзим Q10 — ингибитор митохондриальной поры // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2009. — № 1(15). — С. 63–71.
 38. Стаховская Л. В., Гусева О. И., Алехин А. В. Клиническое применение препаратов липоевой кислоты // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 5. — С. 55–58.
 39. Сухоруков В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. — 2007. — № 2. — С. 40–47.
 40. Тургенева Л. Б., Новиков В. Е. Мексидол в комплексном лечении хронического генерализованного парадонтита // Психофармакология и биологическая наркология. — 2002. — № 3–4. — С. 459–460.
 41. Тургенева Л. Б., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 67.
 42. Шабанов П. Д. Нейропротектор метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования // Consilium-medicum. — 2010. — № 2. — С. 140–144.
 43. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии / ред. А. Б. Белевитин. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 912 с.
 44. Шелковский В. И., Студеникин В. М., Балканская С. В. О применении бляцетиламиноянтарной кислоты в нейропедиатрии // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — № 3. — С. 91–94.
 45. Шилов А. М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 2. — С. 112–114.
 46. Шилов А. М., Осия А. О. Антигипоксанты и антиоксиданты с метаболическим действием (триметазидин) при ишемической миокардиопатии // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 10. — С. 663–667.
 47. Шпектор В. А. Гипоксия глазами клинициста // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 4. — С. 82–87.
 48. Шпектор В. А. Гипоксия глазами клинициста. Сообщение II // Вестник интенсивной терапии. — 2007. — № 1. — С. 12–15.
 49. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. А. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 5. — С. 18–25.

50. *Amorati R., Ferroni F., Pedulli G. F.* Modeling the co-antioxidant behavior of monofunctional phenols. Applications to, some relevant compounds // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68(25). — P. 9654–9658.
51. *Li G., Zou L. Y., Cao C. M., Yang E. S.* Coenzyme Q10 protects SHSY5Y neuronal cells from beta amyloid toxicity and oxygen/glucose deprivation by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore // *Biofactors.* — 2005. — Vol. 25, N 1/4. — P. 97–107.
52. *Sen C. K.* Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants // *Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 55, N 11. — P. 1747–1758.
53. *Young A. J., Johnson S., Steffens D. C., Doraiswamy P. M.* Coenzyme q10: a review of its promise as a neuroprotectant // *CNS Spectr.* — 2007. — Vol. 12, N 1. — P. 62–68.

PHARMACODYNAMICS OF ANTIHYPOXANTS AND THEIR CLINICAL USE

Levchenkova O. S., Novikov V. E., Pozhilova E. V.

◆ **Summary:** The modern conception of pharmacodynamics of main groups of antihypoxants is reviewed in the article. The mechanisms of action of antihypoxants with direct and indirect action are considered on the basis of literature data and own experimental results. Issues of efficiency and perspectives of clinical use of drugs with antihypoxic action are discussed.

◆ **Key words:** hypoxia; antihypoxants with direct and indirect action; pharmacological correction of hypoxia.

◆ Информация об авторах

Левченкова Ольга Сергеевна — к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: OS.Levchenkova@gmail.com.

Новиков Василий Егорович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

Пожилова Елена Васильевна — соискатель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: nau@sgma.info.

Levchenkova Olga Sergeevna — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy. Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: OS.Levchenkova@gmail.com.

Novikov Vasily Egorovich — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy. Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

Pozhilova Yelena Vasilyevna — Postgraduate Fellow, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy. Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: nau@sgma.info.

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

УДК 616.12-008.331.1

© И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс, Е. Г. Доркина, Г. Л. Снигур

Волгоградский государственный медицинский университет

Ключевые слова:

оксидативный стресс; эндотелиальная дисфункция; оксид азота; антиоксиданты.

Резюме

В обзоре представлены данные о широком участии свободно-радикальных процессов в патогенезе различных патологических состояний, в том числе и при эндотелиальной дисфункции, что диктует необходимость профилактики и коррекции такого рода нарушений. В этих условиях патогенетически обоснованным является применение в клинической практике антиоксидантов из различных фармакологических групп, поскольку влияя на оксидативный стресс, они потенциально способны улучшать функцию эндотелия, выступая в качестве эндотелиопротекторов.

ВВЕДЕНИЕ

Окисление — важный для жизнедеятельности процесс, пероксид водорода (H_2O_2), а также свободные радикалы, такие, как супероксид (O_2^{\cdot}), гидроксильный радикал (OH^{\cdot}) и оксид азота (NO), постоянно образуются в организме. Процессы свободно-радикального окисления (СРО) необходимо рассматривать с нескольких позиций. Во-первых, как необходимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, биосинтезе биологически-активных эндогенных соединений, иммунных реакциях, при перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот в результате регуляции физических свойств биологических мембран [18].

С другой стороны, когда происходит избыточное образование высокорективных, токсичных свободных радикалов или продуктов, их генерирующих, а также при нарушении антиоксидантной защиты, СРО становится универсальным патофизиологическим феноменом. В результате происходит атака активными формами кислорода белков, нуклеиновых кислот и липидов, что ведет к нарушению функции различных тканей и органов, развитию патологических процессов, в том числе и к эндотелиальной дисфункции.

Действительно, большое значение в прогрессировании эндотелиальной дисфункции (ЭД) и последующих сосудистых осложнений имеют процессы СРО. Активация СРО ускоряет распад оксида азота, подавляет экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, активирует процессы гиперкоагуляции, апоптоз эн-

дотелиальных клеток. В клинических и экспериментальных исследованиях отмечено, что существует прямая корреляционная связь между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [44, 45].

Широкое участие свободно-радикальных процессов в патогенезе различных патологических состояний, в том числе и при ЭД, диктует необходимость профилактики и коррекции такого рода нарушений. В этих условиях патогенетически обоснованным является применение лекарственных препаратов, способных предотвращать избыточный синтез активных форм кислорода (АФК), снижать чрезмерную интенсивность реакций перекисного окисления, повышать содержание или активность эндогенных антиоксидантных систем, восстанавливать энергетический потенциал и нормализовать метаболические процессы в клетках [3, 27, 47].

Все антиоксиданты (АО) могут быть разделены на АО прямого (направленного) и косвенного (опосредованного) действия, природного происхождения и синтетического [1, 17].

Большую часть широко используемых лекарственных препаратов — антиоксидантов составляют АО прямого действия [4, 17, 18]. АО прямого действия обладают непосредственными антирадикальными свойствами, которые можно обнаружить в тестах *in vitro*. АО косвенного действия способны снижать интенсивность СРО только в биологических объектах (от клеток до целого организма), но, как правило, мало эффективны *in vitro* [30, 84].

В настоящее время синтетические и естественные препараты со свойствами антиоксидантов широко применяются в клинической практике. Однако известно, что антиокислительная активность некоторых веществ — лишь часть их действия, таковы, например, никотинамид, а-липоевая кислота, флавоноидные соединения, некоторые современные синтетические препараты (производные 3-оксипиридина и др.). Многие антиоксиданты обладают дополнительными фармакологическими эффектами, в частности, влиянием на иммунную и сердечно-сосудистую системы, обладают стрессо-протективными, противовоспалительными, сосудорасширяющими, противоопухолевыми, бактерицидными и другими свойствами.

Но данные по влиянию на функцию эндотелия препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, достаточно противоречивы.

Рассмотрим потенциальные эндотелиопротективные эффекты наиболее часто применяемых естественных (эндогенных) АО — аскорбиновой кислоты (витамин С), а-токоферола (витамин Е), ретинола (витамин А), b-каротина (провитамин А), убинона (убинон). Данные АО относятся к общей группе антирадикальных средств («скэвинджеры» — от англ. «scavengers» — мусорщики).

Согласно ряду исследователей, прием аскорбиновой кислоты способствует коррекции функции эндотелия и тормозит утолщение интимы сонной артерии. Так, с целью снижения деградации NO применение витамина С в качестве антиоксиданта улучшает функцию эндотелия и потенцирует активность NO у больных с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, курением, артериальной гипертонией, ИБС [29, 49, 78]. Дополнительное эндотелиопротективное действие аскорбиновой кислоты может реализовываться за счет высокой антиоксидантной активности. Аскорбиновая кислота может выступать в качестве донора и акцептора ионов водорода благодаря наличию в структуре двух фенольных групп, ее антиоксидантные свойства характеризуются широким спектром инактивирующего действия на различные свободные радикалы. Аскорбиновая кислота превосходит другие антиоксиданты плазмы крови в защите липидов от перекисного окисления [28]. Аскорбиновая кислота в результате уменьшения оксидативного стресса за счёт торможения процессов перекисного окисления липопротеидов низкой плотности и повышения экспрессии eNOS улучшает, таким образом, показатели функции эндотелия [94].

Большинство авторов считают, что антиоксиданты обладают дозозависимым эффектом и начинают положительно влиять на функцию эндотелия только в очень высокой концентрации, которой практически возможно достичь только при парентеральном пути введения препарата [59]. Поэтому, интересно, что в исследованиях последних лет была продемонстрирована способность витамина С, вводимого парентерально, предотвращать остро возникающую дисфункцию эндотелия при физической нагрузке у больных перемежающейся хромотой [96]. Показано улучшение эндотелий-зависимой дилатации периферических сосудов у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов при внутриаартериальном введении аскорбиновой кислоты. Такой же эффект обнаружен при пероральном приеме витамина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [2]. Также одной из важных составляющих эндотелиопротективной активности аскорбиновой кислоты является нормализация проницаемости капилляров путем участия в синтезе коллагена и проколлагена, возможность проявлять противовоспалительные свойства, нормализовать содержание иммуноглобулина Е. Кроме того, при воздействии аскорбиновой кислоты происходит восстановление функционирующей

эндогенной системы интерферона [2]. Так же, по некоторым данным, препарат уменьшает вредное воздействие гипергликемии на организм при диабете второго типа, регулирует углеводный обмен, снижает уровень холестерина в крови. Таким образом, аскорбиновая кислота, признаваемая на сегодняшний день эффективным водорастворимым АО, обладает поливалентным механизмом действия и влияет на различные звенья патогенеза ЭД, в том числе за счет высоких антиоксидантных свойств.

Прием другого антиоксиданта, токоферола, согласно ряду авторов, также способствует коррекции функции эндотелия и тормозит утолщение интимы сонной артерии [49]. Антиоксидантное действие токоферола реализуется за счет активной гидроксильной группы бензольного ядра, благодаря чему токоферол способствует сохранению активности мембрансвязанных ферментов, структурно-функциональной стабильности нейрональных мембран путем нейтрализации липофильных радикалов, образующихся при перекисном окислении липидных компонентов мембран [16], одновременно повышая уровень природных липидных антиоксидантов. Взаимодействуя с гидроксильным радикалом и оказывая «погашающее» действие на синглетный кислород, токоферол выполняет несколько функций, дающих в совокупности антиоксидантный эффект [38, 76].

Выполнен ряд экспериментальных работ, посвящённых изучению влияния токоферола на функциональное состояние эндотелия [71]. Было показано, что функция эндотелия у кроликов, находящихся на диете с повышенным содержанием холестерина, значительно хуже, чем в контрольной группе животных, находящихся на обычной диете, а добавление в пищу высоких количеств витамина Е (наряду с холестерином) приводит к улучшению и практически полной нормализации эндотелиальной функции [43]. T.G. Elliott et al. (1995) обнаружили, что приём в течение 3 месяцев витамина Е восстанавливает функцию эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда. Имеются данные, что к улучшению эндотелий-зависимой реактивности у больных сахарным диабетом типа 2 приводит двухмесячный курс лечения витамином Е [2, 58].

В патогенезе ЭД важная роль отводится развитию воспаления и пролиферации сосудистой стенки. Было показано, что альфа-токоферол блокирует многие ключевые механизмы развития воспаления: продукцию IL-1 активизированными моноцитами, адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, продукцию моноцитами хемотаксических белков и IL-8 артериальными эндотелиальными клетками, LDL-индуцированную пролиферацию клеток гладких мышц, агрегацию тромбоцитов, активацию NADPH оксидазы путем предотвращения мембранной транслокации и фосфорилирования, продукцию коллагена альфа-1 фибробластами человека и в пе-

чени C57BL/6 мышей и возрастное увеличение экспрессии коллагеназы фибробластами кожи человека [60, 90].

Согласно некоторым данным, токоферол способен улучшать утилизацию глюкозы, тем самым ослабляя повреждающее действие конечных продуктов гликозилирования, оказывающих деструктивное действие на мембраны различных клеток, в том числе на эндотелиоциты [98].

Токоферол также способен влиять на некоторые показатели гемореологии крови, улучшая, тем самым, функцию эндотелия. Оказывает антиагрегантный эффект, связанный с ингибированием образования тромбоксана A2 и торможением перекисного окисления липидов [67].

Улучшение гемодинамики и функции эндотелия под действием витамина E может быть связано с его способностью снижать активность протеинкиназы C и ее b-изоформы. Протеинкиназа C стимулирует ряд митоген-активируемых киназ, осуществляющих фосфорилирование транскрипционных факторов, что приводит к нарушению продукции компонентов базальной мембраны, молекул адгезии и цитокинов, гиперпродукции внеклеточного матрикса, нарушениям проницаемости сосудистой стенки [2]. Все эти данные свидетельствуют об эндотелиопротективном действии токоферола, связанным не только с воздействием на вазодилатирующую функцию эндотелия, но также и на другие ключевые звенья патогенеза развития ЭД.

Об эндотелиопротективном действии ретинола (витамин A) и b-каротина (провитамин A) имеется мало достоверных исследований. Известно, что они являются составной частью естественной антиоксидантной системы клетки и обладают определенным антиоксидантным действием, однако оно подтверждено преимущественно в экспериментальных исследованиях на животных. Согласно мембранной теории действия витамина A, ретинол способен проникать в гидрофобную зону биомембран и взаимодействовать с лецитино-холестериновыми монослоями на границе раздела фаз, вызывая перестройку мембран клетки, лизосом и митохондрий. b-Каротин выполняет антиоксидантные функции за счет наличия изопреноидных участков в своей формуле. Применение ретинола повышает барьерную функцию слизистых оболочек, увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов и других факторов неспецифического иммунитета. При повреждениях тканей ускоряет процессы заживления, стимулирует синтез коллагена, улучшает качество вновь образующейся ткани и снижает опасность инфекций. Бета-каротин — провитамин A, как и витамины C и E, ингибирует окисление липопротеидов низкой плотности и может рассматриваться как одно из средств профилактики атеросклероза. Ретинол тормозит синтез холестерина, ингибирует СРО, резко подавляет ферментативное и неферментативное ПОЛ

в микросомах и других органеллах [32]. Возможно, что совокупность всех перечисленных фармакологических эффектов ретинола может лежать в основе его эндотелиопротективного действия.

Существуют данные о том, что ретинол в составе антиоксидантных комплексов (кислота аскорбиновая, альфа-токоферола ацетат, ретинола ацетат) оказывает положительное влияние на функцию эндотелия. В клиническом исследовании комплексного лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей комплекс вызывал снижение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, снижение количества свободных радикалов, обладал мембраностабилизирующим действием (сохранение текучести мембран, протекция фосфолипидов от окисления), а также оказывал ингибирующее влияние на выраженность нитрозилирующего стресса, что, по-видимому, приводит к восстановлению функционального состояния эндотелия [32].

Таким образом, *in vitro* и в экспериментах на животных обнаружено, что различные по химической структуре эндогенные антиоксиданты уменьшают дисфункцию эндотелия, ингибируют гиперпродукцию растворимых молекул адгезии (ICAM) и улучшают образование и/или действие эндотелиального фактора релаксации (оксида азота — NO). Это способствует нормализации взаимодействий между эндотелием и клетками крови и улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [60].

Однако, по данным D. M. Gilligan et al. (1994), применение в течение месяца относительно высоких доз витаминов C, E и каротина привело к выраженному снижению уровня окисленных липопротеидов низкой плотности, но показатели эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) не улучшились [63]. В других исследованиях пероральное потребление очень высоких доз витамина C (около 2 г в сутки) приводило к восстановлению показателей ЭЗВД у больных ИБС [78]. В то же время W. L. Duvall (2005) в своей работе приводит данные об очень низкой терапевтической эффективности витаминов A, C и E, применяемых в лечении ИБС [57].

Неутешительными также являются ангиографические и клинические результаты исследований HPS (Heart Protection Study) и HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study) о применении аналогичных антиоксидантных комплексов. Таким образом, важно учитывать, что антиоксиданты можно и нужно рассматривать как перспективные эндотелиопротекторы для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, но нерешенными остаются вопросы об адекватных дозах различных антиоксидантов, длительности их применения, критериях эффективности.

Таким образом, исследование активности данных препаратов в отношении эндотелия ещё только начинается и представляет несомненный научный и практический интерес [7, 31].

Следующей группой АО являются синтетические препараты: ионол (дibuнол), пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен), цитопротекторы (производные 3-оксипиридина (мексидол, мексикор, эмоксипин, проксипин), милдронат, триметазидин)).

В настоящее время большой практический интерес для изучения влияния на функцию эндотелия представляют цитопротекторы с антиоксидантным механизмом действия.

Учитывая, что в основе действия цитопротекторов лежит способность оптимизировать внутриклеточный митохондриальный энергетический обмен и уменьшать потребность клетки в кислороде путем переключения энергообмена с окисления жирных кислот на преимущественную утилизацию глюкозы (более выгодный с точки зрения экономии кислорода вариант метаболизма) за счет стимуляции сукцинатдегидрогеназного пути метаболизма глюкозы и элементов цитохромной цепи (производные 3-оксипиридина), блокады поступления жирных кислот в митохондрии (милдронат), подавления окисления жирных кислот в самих митохондриях (триметазидин). При этом большинство цитопротекторов обладают антиоксидантными свойствами, что может позволить уменьшить негативное воздействие окислительного стресса на эндотелий сосудистой стенки [10].

Производные 3-оксипиридина (мексидол, мексикор, эмоксипин, проксипин) относятся к водорастворимым антиоксидантам биогенного типа [15], обладают широким спектром фармакологической активности, который обусловлен антиоксидантными, антирадикальными свойствами, характерными для ароматических фенолов, структурным сходством с соединениями витамина В6, а также наличием сукцината, проявляющего свойства антигипоксанта.

Перспективным направлением является изучение влияния производных 3-оксипиридина на функцию эндотелия посредством нормализации не только показателей NO-продуцирующей системы, но также за счет положительного влияния на гемореологию крови, провоспалительные факторы. В настоящее время данная группа препаратов изучается при различных патологических состояниях, связанных с развитием ЭД и СРО. Так, известно, что у этих соединений обнаружена способность восстанавливать NO-продуцирующую функцию эндотелия, улучшать эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию в клинике, например, у больных гипертонической болезнью при деремоделировании сердечно-сосудистой системы. Согласно исследованиям, на фоне гипотензивной и кардиопротективной терапии мексикор в сочетании с иАПФ оказывает выраженное позитивное влияние на функцию эндотелия сосудистой стенки [4, 39]. Эти эффекты производных 3-оксипиридинов и объясняют их эн-

дотелиопротективные свойства. Кроме того, хорошо известно, что ЭД всегда сопутствует метаболическим нарушениям организма [34], атеросклерозу, сосудистым осложнениям сахарного диабета. В результате оксидативного стресса окисленные липиды становятся атерогенными, хроническая гипергликемия приводит к повреждающему действию продуктов гликирования на эндотелий, наблюдается воспаление эндотелия. Рассматриваемая группа препаратов оказывает не только липидкорректирующее влияние на соотношение про- и антиатерогенных фракций липидов крови, но и снижает уровень гликемии и гликолизированного гемоглобина. Эти свойства производных 3-оксипиридина способствуют снижению риска микро- и макроангиопатий при сахарном диабете. По некоторым данным, производные 3-оксипиридина оказывают противовоспалительное и антипролиферативное действие посредством ингибирования свободно-радикальных стадий синтеза простагландинов, лейкотриенов (ЛТ В4) [15], снижения в плазме крови провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что свидетельствует о позитивном влиянии на иммунологическую реактивность [11].

Кроме того, известны положительные эффекты производных 3-оксипиридина на показатели гемореологии крови, препараты обладают способностью уменьшать агрегацию тромбоцитов, стабилизировать мембранные структуры клеток крови — эритроцитов и тромбоцитов, задерживать образование тромбина и фибрина [12, 20]. Гемореологические свойства производных 3-ОП обусловлены еще и тем, что они ингибируют фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов тромбоцитов, тем самым увеличивая степень дезагрегации тромбоцитов и в целом улучшая реологические свойства крови. Доказана их способность ускорять процесс восстановления количества форменных элементов после острой кровопотери [20].

Препараты оказывают мощное антиоксидантное и мембранопротекторное действие, уменьшают вязкость мембраны, увеличивают ее текучесть, ингибируют процессы ПОЛ, реагируют с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышают активность антиоксидантных ферментов, соотношение липид/белок, снижают степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, активируют энергосинтезирующие функции митохондрий в результате увеличения доставки и потребления клетками сукцината [12].

Заслуживают рассмотрения фармакологические эффекты препарата Милдронат. Выявлено, что милдронат, сам не обладающий свойствами антиоксиданта, повышает в организме концентрацию ГББ (гамма-бутиробетаин, обладающего сродством к ацетилхолиновым рецепторам), так как под влиянием милдроната он медленнее окисляется до кар-

нитина. В свою очередь, ГББ способен индуцировать образование NO, что обуславливает такие эффекты милдроната, как снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов, что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия, и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса [21]. Таким образом, милдронат повышает концентрацию ГББ, защищает клетки от влияния свободных радикалов и усиливает биосинтез NO [8, 9, 25]. Однако нельзя исключить и иной механизм повышения биодоступности NO на фоне применения милдроната, а именно — уменьшения интенсивности свободно-радикального окисления [33, 34].

Включение милдроната в базисную терапию ХСН приводило к нормализации NO-системы и процессу восстановления вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, что повысило эффективность проводимого лечения [8].

Многие авторы, учитывая способность милдроната уменьшать дисфункцию эндотелия, считают, что это открывает перспективы более широкого применения этого препарата в клинической практике [6, 33].

Действительно, установлено, что включение цитопротекторов (триметазидин, милдронат) в состав комплексной сердечно-сосудистой терапии увеличивает степень эндотелий-зависимой вазодилатации, снижает выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, способствует уменьшению величины комплекса интима-медиа [39]. В этих же исследованиях выявлена большая способность милдроната улучшать морфо-функциональные параметры сосудистого эндотелия, чем у триметазидина.

Триметазидин (предуктал) стоит особняком в ряду антиоксидантов. Триметазидин практически не проявляет свойства антиоксиданта, хотя в ряде работ и было указано на опосредованные антиоксидантные свойства триметазидина, обусловленные усилением обмена фосфолипидов клеточной мембраны и повышением ее антирадикальной устойчивости. Применение предуктала основано на его способности уменьшать повреждение клеток, вызванное свободными радикалами. В настоящее время известно, что триметазидин существенно снижает продукцию малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, максимально препятствует дефициту внутриклеточного глутатиона (естественный внутриклеточный «захватчик» свободных радикалов) и увеличивает соотношение восстановленный/окисленный глутатион. Эти данные свидетельствуют о том, что на фоне триметазидина повышение окислительной активности клеток происходит в меньшей степени. Действие триметазидина также распространяется на агрегацию тромбоцитов. Этот эффект

обусловлен ингибированием каскада арахидоновой кислоты и снижением тем самым продукции тромбоксана A₂. Получены также данные, согласно которым триметазидин оказывает антипролиферативное действие, препятствуя активации нейтрофилов. Таким образом, триметазидин косвенно может способствовать нормализации функции эндотелия. Однако в некоторых клинических исследованиях было показано, что триметазидин только в комплексной терапии с иАПФ при лечении гипертонической болезни приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа эндотелиальной стенки [21].

Из синтетических антиоксидантных веществ хорошо изучен дибунол (ионол) — жирорастворимый препарат, относящийся к классу экранированных фенолов [13]. Известно, что ПОЛ приводит к изменению состава, микровязкости мембран, нарушению их проницаемости и к дисбалансу электролитов в клетке. От состояния процессов ПОЛ зависит физиологическое течение агрегации тромбоцитов, поскольку каскад реакций, финалом которого является образование агрегатов, представляет собой процесс липопероксидации арахидоновой кислоты [27]. Усиление интенсивности ПОЛ приводит к активации тромбоцитов, их агрегации и тромбообразованию. Все эти патологические процессы, в свою очередь, повреждают эндотелиальную стенку. Так, при исследовании влияния антиоксиданта ионола на функциональную активность тромбоцитов Спасовым А. А. и соавт. (1999) отмечалось эффективное снижение их агрегации в плазме, как экспериментальных животных (кроликов), так и человека; одновременно наблюдалось уменьшение плотности образованного сгустка. Ионол изменял параметры тромбоэластограммы в сторону гипокоагуляции, что свидетельствует об уменьшении коагуляционного потенциала крови. Эффект ионола в значительной степени связан с его способностью поддерживать уровень антиокислительной активности липидов и ингибировать накопление продуктов ПОЛ [24].

Широко изучается антиоксидантное и антигипоксическое действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге ГАМК. В настоящее время получены данные о том, что увеличение уровня ГАМК способствует повышению центральных симпатингибирующих эффектов, также ГАМК обладает возможностью напрямую взаимодействовать с NO-системой и в совокупности способствовать улучшению функции эндотелия [29]. Универсальность лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений основывается на модифицирующем влиянии на процессы тканевого метаболизма — клеточное дыхание, систему ПОЛ/АОС, синтез белков [29]. Также получены дан-

ные о том, что производное янтарной кислоты (фен-сукцинал) при диабетической ретинопатии у крыс с относительной инсулиновой недостаточностью активирует белоксинтезирующую и транспортную функции эндотелиальных клеток и перицитов микроциркуляторного русла сетчатки, стимулируя развитие компенсаторно-восстановительных и адаптационных процессов [22, 89].

В последние годы активно изучается природный АО — тиоктовая (липовая) кислота. Тиоктовая кислота необходима для регенерации и восстановления витамина Е, цикла витамина С и генерации Q-энзима (убихинона), являющихся самыми важными звеньями антиоксидантной защиты организма [40], о которых было уже сказано выше. Интересен тот факт, что в развитии дисфункции эндотелия при сахарном диабете важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора карра-В (NF-κB) и других факторов транскрипции, чувствительных к оксидативному стрессу. В эндотелиальных клетках NF-κB контролирует экспрессию ряда цитокинов, эндотелина-1. Так, A. Bierhaus и соавт. показали, что липовая кислота блокирует активацию и поступление в ядро NF-κB и экспрессию генов, находящихся под его контролем, в клетках эндотелия в условиях окислительного стресса, проявляя эндотелиопротективный эффект [2]. Тиоктовая кислота в настоящее время применяется в виде ее трометамоловой соли (препарат тиоктацид). В ряде работ показана эффективность тиоктацида при лечении диабетической и алкогольной полинейропатии, острых ишемических и травматических повреждений мозга [38].

Следующую немногочисленную группу составляют антиоксидантные ферменты и их активаторы (супероксиддисмутаза, эрисод, орготеин, натрия селенит). Достоверных данных по влиянию на функцию эндотелия у данных препаратов не обнаружено. Однако эти вещества способны оказывать выраженное антиоксидантное действие, значительно снижать уровень супероксидных радикалов, продуцируемых фагоцитирующими клетками. Имеются некоторые данные о влиянии препаратов на воспаление (уменьшение деполимеризации гиалуроновой кислоты и коллагена, снижение деградации протеингликанов и предотвращение повышения уровня простагландинов). Последний эффект также может быть связан с уменьшением активации фосфолипиды А2 [2].

Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником естественных антиоксидантов является система физиологически активных фенольных соединений. Число известных фенольных соединений превышает 20000. Антиоксидантные свойства фенолов связаны с наличием в их структуре слабых фенольных гидроксильных групп, которые легко отдают свой атом водорода при взаимодействии с свободными радикалами. В этом случае фенолы выступают в роли ловушек свобод-

ных радикалов, превращаясь сами в малоактивные феноксильные радикалы. К АО относятся также минеральные вещества (соединения селена, магния, меди), некоторые аминокислоты, растительные полифенолы (флавоноиды).

Флавоноиды — наиболее многочисленная группа как водорастворимых, так и липофильных природных фенольных соединений [66, 95].

В основе этих веществ лежит молекула флавана, имеющая два бензольных (А и В) и одно кислородосодержащее гетероциклическое пирановое кольцо (С-кольцо). К ним относятся катехины (флаван-3-олы), лейкоантоцианидины (флаван-3,4 диолы), халконы (изоликвиригенин, бутеин), дигидрохалконы (флоретин, оксифлоретин), антоцианидины (цианидин, дельфинидин, пеларгонидин), флавоны (апигенин, лютеолин, диосметин и его 7-О-гликозид диосмин), флавонолы (кемпферол, кверцетин, мирицетин), флаванолы (нарингенин, эриодиктиол, гесперетин и его 7-О-гликозид гесперидин), флаванолы или дигидрофлавонолы (аромадендрин, таксифолин или дигидрокверцетин), аураны (сульфуретин, ауреузидин) и изофлавоны (генистеин, даидзеин, формонетин) [19].

Помимо капилляроукрепляющего действия флавоноидов, установлено наличие у них противовоспалительной, противомикробной, антиаллергической, антигистаминной, антимуtagenной, спазмолитической, анаболической, ранозаживляющей, антитромботической, венотонизирующей, противоязвенной, гипохолестеринемической, антикарциногенной, антиатеросклеротической, кардиостимулирующей, противоопухолевой, противовирусной, гепатозащитной и радиозащитной активностей [57, 87].

Флавоноидные соединения в настоящее время рассматриваются как перспективные эндотелиопротекторы при различных состояниях, связанных с прогрессированием ЭД и оксидативного стресса. Так, имеется большое число данных о том, что флавоноиды способны улучшать прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией и снижают риск острых осложнений [46, 62, 66, 73, 101, 104]. Данные эффекты флавоноидов объясняются их влиянием на маркеры оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, лежащие в основе данных патологических состояний.

Действительно, флавоноидные соединения выступают в качестве мощных антиоксидантов. Особенности их антиоксидантного действия состоят в том, что они могут инактивировать не только гидроперекисный (LO₂•) и алкоксильный (LO•) липидные радикалы, но и супероксидный анионрадикал (O₂•) [91, 101]. Благодаря своим антиоксидантным свойствам флавоноиды могут ингибировать процессы ПОЛ, снижая уровни окисленных атерогенных липидов, тем самым, положительно влияя на регрессию атеросклеротического повреждения сосудов. Важ-

ным является то, что флавоноиды способны тормозить процессы липопероксидации мембранных фосфолипидов и, таким образом, контролировать целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур — биомембран. Стабилизация мембран, по мнению многих авторов, имеет большое значение в механизме эндотелиопротективного действия флавоноидов [82, 86, 97]. Тесно взаимосвязаны с эндотелиальными нарушениями воспалительные явления в сосудистой стенке. Флавоноиды оказывают противовоспалительный эффект за счет нормализации уровней провоспалительных факторов — торможения экспрессии TNF- α , простагландина E₂, через ингибирование циклооксигеназы — 2 (ЦО-2), секреции цитокинов, снижают активность липоксигеназы [61, 80, 100].

В настоящее время установлены прямые эффекты флавоноидов на функцию эндотелия. Установлено, что флавоноиды: 1) могут выступать в качестве «ловушек» NO радикалов; 2) стимулировать синтез NO через экспрессию eNOS; 3) тормозить образование NO через подавление iNOS, гиперпродукция которого данным ферментом связана с окислительным стрессом через взаимодействие NO с O₂⁻ с образованием ONOO⁻, реактивного метаболита, опосредующего повреждение тканей, в том числе эндотелиоцитов, увеличивая их десквамацию; 4) стимулировать ЭЗВД [70, 77, 87].

Хорошо известны положительные эффекты флавоноидов на систему кровообращения. Флавоноиды не только ингибируют активацию и агрегацию тромбоцитов и снижают соотношение лейкотриенов-простагландина в плазме и эндотелиальных клетках аорты [92, 93], они также снижают интенсивность тромбообразования [48, 75]. Немаловажным является тот факт, что некоторые флавоноиды способны влиять на систему регуляции артериального давления. По некоторым данным, кверцетин обладает сосудорасширяющими свойствами на изолированной артерии и понижает кровяное давление у спонтанно гипертонических крыс. Кроме того, назначение кверцетина крысам препятствует развитию артериальной гипертензии и гипертрофии сердца. Авторы предполагают, что благотворное влияние кверцетина на артериальное давление и вазодилатацию можно отнести, по крайней мере, к способности этого флавоноида к снижению показателей окислительного стресса [54, 55, 56, 68].

Было показано снижение кровяного давления под влиянием флавоноидов, связанное с эндотелий-зависимой вазодилатацией и продукцией NO [68].

Полученные данные свидетельствуют также о выраженном антипролиферативном действии флавоноидов, реализуемом в результате подавления пролиферации, клеточного цикла деления, индукции апоптоза и защиты эндотелиальных клеток от апоптоза [42, 53, 69, 72, 83, 97, 102].

Применение ряда флавоноидных соединений при сахарном диабете возможно с целью предупреждения развития и прогрессирования сосудистых осложнений данного заболевания. Известно, что в патогенезе развития сосудистых осложнений сахарного диабета важная роль придается эндотелиальной дисфункции и оксидативному стрессу. Флавоноиды, помимо высокого антиоксидантного действия, обладают способностью влиять на различные звенья развития ЭД: на систему синтеза NO, гемостаз, липидный и углеводный обмен, воспаление, пролиферацию [103].

На кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ были получены экспериментальные данные о высоких эндотелиопротективных свойствах ряда флавоноидов (кверцетин, флавицин, гесперидин и диосмин) в условиях эндотелиальной дисфункции, вызванной экспериментальным сахарным диабетом.

При анализе влияния ряда флавоноидов на вазодилатирующую и антитромботическую функции было установлено, что у крыс с экспериментальным стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом (ЭСД) значительно уменьшается эндотелий-зависимая вазодилатация в ответ на введение ацетилхолина и меньшее падение в ответ на введение блокатора e-NOS, чем у животных интактной группы. Флавоноиды: кверцетин, гесперидин, диосмин, в большей мере, флавицин, увеличивают эндотелий-зависимую вазодилатацию [35].

Другим показателем, свидетельствующим о наличии ЭД, являлся L-аргининовый парадокс [5, 50, 51, 85]. Установлено, что при самых разных сердечно-сосудистых заболеваниях отмечается повышенный уровень асимметричного N, N-диметил-L-аргинина (ADMA), который может быть патогенетическим фактором развития эндотелиальной дисфункции и одновременно ее маркером. Известно, что гуанидин-метилованные аналоги L-аргинина N-монометил-L-аргинин и ADMA, способны конкурентно ингибировать все изоформы NOS, нарушая образование NO и баланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими эндотелиальными факторами [52, 74, 79, 99]. В дополнение к этому в экспериментах на ооцитах лягушек показано, что ADMA конкурирует с L-аргинином за связывание его с транспортером, обеспечивающим входение через мембрану внутрь клетки [65, 81]. В этих условиях для насыщения NOS L-аргинином в присутствии ее эндогенных ингибиторов, несмотря на то, что концентрация L-аргинина в плазме крови может быть в десятки раз выше константы Михаэлиса-Ментена в реакции, катализируемой очищенной NOS [88], требуется гораздо более высокие концентрации субстрата. При дополнительном введении L-аргинина, мы наблюдаем его вазодилатирующее действие у животных с ЭСД, тогда как у интактных животных, а также у животных, получавших флавицин, квер-

■ Таблица 1. Результаты исследований, полученные по оценке полуколичественной шкалы иммуногистохимической реакции

	Эндотелин Clone RJT	Эндотелиальная-NOS Clone RN5
	Полуколичественная шкала оценки иммуногистохимической реакции	
Контроль интактные	+	+++
СД	+++	+
СД+Флавицин	++	++

Примечание: полуколичественная шкала оценки иммуногистохимической реакции: 0 — негативное окрашивание; + — слабое окрашивание; ++ — умеренное окрашивание; +++ — выраженное окрашивание. СД — животные со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом; СД+ Флавицин — животные со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом на фоне введения флавицина

цетин, диосмин, гесперидин, введение L-аргинина вызывает менее выраженную вазодилатацию. Таким образом, у животных с ЭСД, получавших флавицин, кверцетин, диосмин, гесперидин эндотелий-зависимая вазодилатация была значительно выше, чем у животных с ЭСД, получавших физиологический раствор. Введение флавицина, кверцетина, диосмина, гесперицина животным с ЭСД достоверно снизило жесткость и сопротивление сосудов (индексы Гослинга и Пурселло) по сравнению с животными с ЭСД без фармакологической коррекции.

Введение животным с ЭСД флавицина, кверцетина, диосмина, гесперицина приводит к улучшению функционирования NO-синтазной системы, что проявляется в более выраженной реакции сосудов в ответ на введение ацетилхолина, в том числе при многократном его введении, по сравнению с контрольной группой крыс с ЭСД [36].

Возможно, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации у животных с ЭСД, получавших флавоноиды, связано с усилением экспрессии eNOs и/или торможением образования или ингибированием вазоконстрикторных эффектов эндотелина-1 (процианидины) [41]. Подтверждением данному предположению могут служить полученные нами результаты иммуногистохимического исследования образцов ткани головного мозга крыс, с ЭСД, получавших флавицин. Иммуногистохимический анализ проводили с использованием моноклональных антител к эндотелину (Endothelin-1 Receptor (ETA), Clone RJT 24, NCL-L-ETA P (HIER)) и моноклональных антител к эндотелиальной NOS (Nitric Oxid Synthase, Clone RN5, NCL-NOS-3 F P (HIER)) и непрямого иммунопероксидазного метода с высокотемпературной и ферментной демаскировкой антигенов, определяли экспрессию и оптическую плотность

эндотелина-1 и eNOS образцов ткани головного мозга крыс. В ходе исследования было отмечено, что в группе животных с ЭСД отмечалось значительное повышение образования эндотелина-1 и снижение экспрессии eNOS. Флавицин у животных с ЭСД выражено уменьшал выработку эндотелина-1 и повышал экспрессию eNOS (табл. 1, 2) [23].

У животных, получавших флавицин, уровень оптической плотности экспрессирующих Clone RN5 (эндотелиальная-NOS) был достоверно выше, чем у животных с ЭСД (рис. 1, табл. 2).

При изучении морфологического материала мозга животных с ЭСД, получавших флавицин, уровень оптической плотности Clone RJT был достоверно ниже, чем у группы животных с сахарным диабетом.

Таким образом, увеличение экспрессии эндотелиальной NOS и снижение экспрессии эндотелина, как специфических маркеров функции эндотелия, может лежать в основе улучшения вазодилатирующей функции эндотелия и эндотелиопротективного действия флавицина.

Комплексный анализ литературных данных и ряд собственных исследований свидетельствует также о выраженном антипролиферативном действии флавоноидов, реализуемом в результате подавления пролиферации и ангиогенеза, клеточного цикла деления, индукции апоптоза, антиокислительной активности, защиты эндотелиальных клеток от апоптоза [42, 53, 69, 72, 83, 97, 102]. Проведенное нами морфологическое исследование сосудов головного мозга крыс с сахарным диабетом, получавших флавицин, выявило, что у этих групп животных наблюдалось снижение количества циркулирующих эндотелиоцитов в крови, снижение тромбогенного потенциала (уменьшение признаков тромбоза, стаза) и пролиферативных процессов, нормализация морфо-функциональной

■ Таблица 2. Морфометрическая оценка эндотелина и eNOS по оптической плотности у животных с сахарным диабетом и животных, получавших флавицин [23]

	Эндотелин 1(Clone RJT)	Эндотелиальная-NOS (Clone RN5)
	Оптическая плотность (единицы яркости)*	
Контроль интактные	45,9±3,5	76,3±3,2
СД	64,2±3,6♦	43,4±2,7♦♦
СД+Флавицин	58,2±1,2♦♠	59,4±1,4♦♠

Примечание: СД — животные со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом; СД+Флавицин — животные со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом на фоне введения флавицина. * — оптическую плотность рассчитывали с помощью программы морфометрического анализа изображений ВидеоТест-Морфо 4.0 (Россия). ♦ — p<0,05; ♦♦ — p<0,01 — достоверно по отношению к группе интактных животных; ♠ — p<0,05 — достоверно по отношению к группе животных с сахарным диабетом (критерий Уайта-Вилкоксона)

структуры сосудистой стенки (уменьшение толщины стенок сосудов, снижение проницаемости, соотношения комплекса интима/медиа, отека, пазморрагий и т.д.), а также структуры эндотелиоцитов (увеличение размера ядер, ядерно-цитоплазматическое отношение), по изменению которых можно судить о степени повреждения эндотелия и эндотелиотропном действии флавицина [35, 37].

Эти экспериментальные данные свидетельствуют о высокой эндотелиальной протекции флавоноидов, в большей степени флавицина, при экспериментальном сахарном диабете. Интересно отметить, что в наших исследованиях также выявлена значительная положительная корреляционная связь между антиоксидантным действием флавоноидов и степенью улучшения вазодилатирующей функции эндотелия. Флавоноиды, оказывающие наиболее выраженное эндотелиопротективное действие (флавицин и кверцетин) обладают и наиболее сильными антиоксидантными свойствами [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные демонстрируют, что большинство из рассмотренных антиоксидантов в большей или меньшей степени улучшают различные функции эндотелия, обладая поливалентным механизмом действия. Вместе с тем клинические данные не всегда подтверждают эндотелиопротективное действие отдельных антиоксидантов, что требует дальнейшего изучения их эндотелиотропных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова А. Е.* Антигипоксическая и антиоксидантная активности некоторых синтетических и природных препаратов. Универсальность их протекторного действия // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Фитофарм 2004. — СПб., 2004. — С. 34–44.
2. *Бондарь И. А., Климонтов В. В.* Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 47–53.
3. *Бувальцев В. И.* Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 202–209.
4. *Воронина Т. А.* Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия // Психофармакол. и биол. наркол. — 2001. — № 1. — С. 2–12.
5. *Воронков А. В., Робертус А. И., Тюренков И. Н.* Изучение «L-аргининового парадокса» для оценки эндотелиальной функции в норме и патологии // Эксперим. и клин. фармакология. — 2008. — № 3. — С. 54–57.
6. *Воронков Л. Г., Шураат И. А., Луцак Е. А.* Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // Рац. фармакотер. в кардиологии. — 2008. — № 2. — С. 38–40.
7. *Галенко А. С., Шуленин С. Н.* Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // ФАРМиндекс-Практик. — 2006. — № 10. — С. 2–10.
8. *Гейченко В. П.* Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 1. — С. 73–78.
9. *Гейченко В. П., Курята А. В., Мужиль О. В.* Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом // Рос. кардиол. журн. — 2005. — № 4. — С. 68–71.
10. *Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П.* Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии // Нижегородский мед. журн. — 2006. — № 5. — С. 143–147.
11. *Горетая М. О.* Клинико-экспериментальная эффективность использования мексикора в качестве иммунокорректора // Совр. наукоемкие технологии. — 2006. — № 6. — С. 56–57.
12. *Гусев Е. И., Скворцова В. И.* Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — С. 328.
13. *Дегтярев И. А., Заиков Г. Е.* Ионол. Распределение в организме и биологическое действие // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 10. — С. 1160–1168.
14. *Джанашия П. Х., Назаренко В. А., Николенко С. А.* Дислипотеидемии: клиника, диагностика, лечение. — М.: РГМУ, 2000. — С. 48.
15. *Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д.* Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. — М.: Изд-во Ин-та биомед. химии РАМН, 1995. — С. 272.
16. *Ерин А. Н., Гуляева Н. В., Никушкин Е. В.* Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — Т. 118, № 10. — С. 343–348.
17. *Зайцев В. Г., Островский О. В., Закревский В. И.* Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия // Эксперим. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 4. — С. 66–70.
18. *Зенков И. К., Меньщикова Е. Б., Шаргин С. М.* Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика. — Новосибирск, 1993. — С. 181.
19. *Зенков Н. К., Кандалицева Н. В., Ланкин В. З.* Фенольные биоантиоксиданты. — Новосибирск, СО РАМН, 2003. — С. 328.
20. *Казанцев Д. Н., Пролубщиков В. А., Соколянский Н. В., Чернов С. А.* Влияние мексикора на агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, гемодинамику и клиническое течение ишемической болезни // Клин. медицина. — 2006. — Т. 84, № 10. — С. 59–62.
21. *Калвиньш И. Я.* Милдронат и триметазидин: сходство и различие // Terra Medica nova. — 2002. — № 2. — С. 3–5.
22. *Кашинцева Л. Т., Мальцев Э. В., Гладких А. И.* и др. Изменения оболочек глаза при экспериментальном диабете и их фармакологическая коррекция // Офтальмол. журн. — 1997. — № 5. — С. 366–371.
23. *Коржевский Д. Э.* Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов. — СПб., 2005. — С. 48.
24. *Косолапов В. А., Островский О. В., Спасов А. А.* Влияние антиоксидантных средств на процессы хемилюминесценции // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. Рос. нац. научно-практ. конф.: Сб. трудов. — Смоленск, 2001. — С. 40–41.
25. *Кочуев Г. И.* Милдронат: аспекты метаболической терапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Аптека. — 2010. — № 8. — С. 729.
26. *Ланкин В. З.* Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей. — М.: 2001. — С. 135.
27. *Ланкин В. З., Тихазе А. К., Юсис Ю. Г.* и др. Ферментативная регуляция перекисного окисления липидов в биомембранах: роль фосфолипазы А2 и глутатион-

- Странсферазы // ДАН СССР. — 1985. — Т. 281, № 1. — С. 204–207.
28. Лобарева Л. С., Денисов Л. Н., Якушева Е. О. Антиоксидантные витамины в лечении ревматических заболеваний // Клини. ревматол. — 1994. — № 3. — С. 7–8.
 29. Лебедева О. В., Черкасов Н. С., Чечухин В. М. Клиническое значение использования реамберина в профилактике церебральных и сердечно-сосудистых осложнений у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2010. — № 2. — С. 19–29.
 30. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антиоксидантов // ФАР Миндекс-Практик. — 2003. — № 5. — С. 85–111.
 31. Подобед В. М. Современная антиоксидантная терапия // Новости экспертизы и регистрации. — 2007. — № 10. — С. 20.
 32. Скакун Н. П., Шманько В. В., Охримович Л. М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — С. 272.
 33. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. и др. Возможность применения милдроната в терапии больных с диабетической периферической сенсомоторной нейропатией // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. — 2009. — № 1(29). — С. 39–42.
 34. Сласов А. А., Чепурнова М. В. Научные подходы к комбинированной терапии сахарного диабета типа 2 // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. — 2011. — № 37. — С. 9–13.
 35. Тюренок И. Н., Воронков А. В., Слиецанс А. А. и др. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции // Эксперим. и клин. фармакол. — 2010. — Т. 73, № 10. — С. 14–17.
 36. Тюренок И. Н., Воронков А. В., Робертус А. И. Использование многократного введения ацетилхолина для оценки эндотелиальной дисфункции и возможной стабильности системы синтеза оксида азота // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 50–52.
 37. Тюренок И. Н., Воронков А. В., Снигур Г. Л. и др. Морфологические и функциональные критерии оценки эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга крыс при гормональных патологиях различного генеза // Вестн. новых мед. технологий. — 2011. — № 1. — С. 197–200.
 38. Федин А. И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии // Нервные болезни. — 2002. — № 1. — С. 15–18.
 39. Хлебодаров Ф. Е., Михин В. П., Тюриков П. Ю. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журн. — 2009. — № 6. — С. 34–39.
 40. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 47–52.
 41. Actis-Goretta L., Ottaviani J. I., Fraga C. G. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods // J. Agric. Food. Chem. — 2006. — N 54. — P. 229–234.
 42. Agullo G., Gamet-Parastre L., Fernandez Y. et al. Comparative effects of flavonoids on the growth, viability and metabolism of a colonic adenocarcinoma cell line (HT29 cells) // Cancer Lett. — 1996. — N 105. — P. 61–70.
 43. Andersson T. L., Matz J., Ferns G. A. et al. Vitamin E reverses cholesterol-induced endothelial dysfunction in the rabbit coronary circulation // Atherosclerosis. — 1994. — Vol. 111, N 1. — P. 39–45.
 44. Annuk M., Zilmer M., Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — N 12. — P. 2747–2752.
 45. Arnal J. F., Dinh-Xuan A. T., Pueyo M. et al. Endothelial-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology // Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — N 55. — P. 1078–1097.
 46. Arts I. C. W., Jacobs D. R., Harnack L. J. et al. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women // Epidemiology. — 2001. — N 12. — P. 668–675.
 47. Aruoma O. I. Characterization of drugs as antioxidant prophylactics // Free Radic. Biol. Med. — 1996. — N 20. — P. 675–705.
 48. Asgary S., Naderi G. H., Askari N. Protective effect of flavonoids against red blood cell hemolysis by free radicals // Exp. Clin. Cardiol. — 2005. — N 10(2). — P. 88–90.
 49. Azen S. P., Qian D., Mack W. J. et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering // Circulation. — 1996. — N 94. — P. 2369–2372.
 50. Bode-Boger S. M. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 478, N 1–2. — P. 1–3.
 51. Bode-Boger S. M. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio // Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 114, N 3. — P. 295–306.
 52. Brunini T. M. Nitric oxide, malnutrition and chronic renal failure // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. — 2007. — Vol. 5, N 2. — P. 155–161.
 53. Chung F. L., Schwartz J., Herzog C. R. Tea and cancer prevention: studies in animals and humans // J. Nutr. — 2003. — N 133. — P. 3268–3274.
 54. Duarte J., Jimenez R., O'Valle F. F. et al. Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats // J. Hypertens. — 2002. — N 20. — P. 1843–54.
 55. Duarte J., Perez-Palencia R., Vargas F. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats // Br. J. Pharmacol. — 2001. — N 133. — P. 117–124.
 56. Duarte J., Perez-Vizcaino F., Zarzuelo A. et al. Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle // Eur. J. Pharmacol. — 1993. — N 239. — P. 1–7.
 57. Duvall W. L. Endothelial dysfunction and antioxidants // Mt. Sinai J. Med. — 2005. — Vol. 72, N 2. — P. 71–80.
 58. Elliott T. G., Barth J. D., Mancini G. B. Effects of vitamin E on endothelial function in men after myocardial infarction // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 76, N 16. — P. 1188–1190.
 59. Erbs S., Gielen S., Linke A. et al. Improvement of peripheral endothelial function by acute vitamin C application: different effects in patients with coronary artery disease, and dilated cardiomyopathy // Am. Heart J. — 2003. — Vol. 146, N 2. — P. 280–285.
 60. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1999. — Vol. 222, N 3. — P. 196–204.
 61. Ganju L., Padwad Y., Singh R. et al. Anti-inflammatory activity of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) leaves. // Int. Immunopharmacol. — 2005. — N 5. — P. 1675–1684.
 62. Geleijnse J. M., Launer L. J., Hofman A. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — N 75. — P. 880–886.
 63. Gilligan D. M., Sack M. N., Guetta V. et al. Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with hypercholesterolemia // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 24, N 7. — P. 1611–1617.
 64. Graf B. A., Milbury P. E., Blumberg J. B. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence // J. Med. Food. — 2005. — N 8. — P. 281–290.
 65. Heather L. Gornik. Arginine and endothelial and vascular health // The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr. — 2004. — Vol. 134. — P. 2880–2887.
 66. Hertog M. G., Kromhout D., Aravanis C. et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and can-

- cer in the seven countries study // Arch. Intern. Med. — 1995. — N 155. — P. 381–386.
67. Jain S. K., Krueger K. S. et al. Relationship of blood thromboxane-B2 (TxB2) with lipid peroxides and effect of vitamin E and placebo supplementation on TxB2 and lipid peroxide levels in type 1 diabetic patients // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 9. — P. 1511–1516.
 68. Jalili T., Carlstrom J., Kim S. et al. Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2006. — N 47. — P. 531–41.
 69. Kanadaswami C., Lee L. T., Lee P. P. H. et al. The antitumor activities of flavonoids // In Vivo. — 2005. — N 19. — P. 895–910.
 70. Karim M., McCormick K., Kappagoda C. T. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2105–2108.
 71. Keaney J. F. Jr, Guo Y., Cunningham D. et al. Vascular incorporation of alpha-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibition protein kinase C stimulation // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98, N 2. — P. 386–394.
 72. Kim J. D., Liu L., Guo W. et al. Chemical structure of flavonols in relation to modulation of angiogenesis and immune-endothelial cell adhesion // J. Nutr. Biochem. — 2006. — N 17. — P. 165–76.
 73. Knekt P., Kumpulainen J., Jarvinen R. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — N 76. — P. 560–568.
 74. Kopieczna-Grzebeniak E. The importance of regulation of endogenous methylarginine concentrations in clinical practice // Przegl Lek. — 2005. — Vol. 62, N 12. — P. 1494–501.
 75. Lale A., Herbert J. M., Augereau J. M. et al. Ability of different flavonoids to inhibit the procoagulant activity of adherent human monocytes // J. Nat. Prod. — 1996. — N 59. — P. 273–276.
 76. Lampe J. W. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies // Am. J. Clin. Nutrition. — 1999. — N 70. — P. 475–490.
 77. Leikert F., Rathel T. R., Wohlfart P. et al. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells // Circulation. — 2002. — N 106. — P. 1614–1617.
 78. Levine G. V., Ereli B., Koulouris S. N. et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease // Circulation. — 1996. — N 93. — P. 1107–1113.
 79. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA) // Vasc. Med. — 2005. — Vol. 10, N 1. — P. 49–57.
 80. Mao T., Keen C. L., Schmitz H. H. et al. Cocoa procyanidins and human cytokine transcription and secretion // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2093–2099.
 81. Masao Kakoki. Amino acids as modulators of endothelium-derived nitric oxide // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2006. — Vol. 291. — P. 297–304.
 82. Mathur S., Devaraj S., Grundy S. M. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans // J. Nutr. — 2002. — N 132. — P. 3663–3667.
 83. Moon Y. J., Wang X., Morris M. E. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism // Toxicol. In Vitro. — 2006. — N 20. — P. 187–210.
 84. Morel Y. Repression of gene expression by oxidative stress // Biochem. J. — 1999. — Vol. 342. — P. 481–496.
 85. Nakaki T. The arginine paradox // Nippon. Yakurigaku. Zasshi. — 2002. — Vol. 119, N 1. — P. 7–14.
 86. Osakabe N., Baba S., Yasuda A. et al. Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers // Free Rad. Res. — 2001. — N 34. — P. 93–99.
 87. Perez-Vicaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols // Free Radic. Res. — 2006. — N 40. — P. 1054–1065.
 88. Peter B. Stathopoulos. Increased L-arginine uptake and inducible nitric oxide synthase activity in aortas of rat with heart failure // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. 859–867.
 89. Poltorack V., Gorbenko N., Dumbrova N. et al. Early treatment with phensuccinal attenuates diabetic retinopathy development in rats // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 492.
 90. Brigelius-Flohe R., Kelly F. J., Salonen J. T. et al. Vitamin E: current data and future studies // Am. J. Clin. Nutrition. — 2002. — Vol. 76, N 4. — P. 703–716.
 91. Rein D., Lotito S., Holt R. R. et al. Epicatechin in human plasma: In vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2109–2114.
 92. Rein D., Paglieroni T. G., Pearson D. A. et al. Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2120–2126.
 93. Rein D., Paglieroni T. G., Wu J. et al. Cocoa inhibits platelet activation and function // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — N 72. — P. 30–35.
 94. Rodriguez J. A., Grau A., Eguinoa E. et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 165, N 1. — P. 33–40.
 95. Ross J. A., Kasum C. M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety // Annu. Rev. Nutr. — 2002. — N 22. — P. 19–34.
 96. Silvestro A., Scopacasa F., Oliva G. et al. Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 165, N 2. — P. 277–284.
 97. Sim G. S., Lee B. C., Cho H. S. et al. Structure activity relationship of antioxidative property of flavonoids and inhibitory effect on matrix metalloproteinase activity in UVA-irradiated human dermal fibroblast // Arch. Pharm. Res. — 2007. — N 30. — P. 290–298.
 98. Skrha J., Sindelka G., Hilgertova J. The effect of fasting and vitamin E on insulin action in obese type 2 diabetes mellitus // J. Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 1997. — Vol. 827. — P. 556–560.
 99. Vallance P. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 572–575.
 100. Wan Y., Vinson J., Etherton T. D. et al. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — N 74. — P. 596–602.
 101. Wang J. F., Schramm D. D., Holt R. R. et al. A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2115–2119.
 102. Weisburger J. H., Chung F. L. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols // Food Chem. Toxicol. — 2002. — N 40. — P. 1145–54.
 103. Yamamoto M. Short-term effects of glucosyl hesperidin and blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats // J. Nutr. Sci. Vitaminol. — 2008. — Vol. 54, N 1. — P. 95–98.
 104. Yochum L., Kushi L. H., Meyer K. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women // Am. J. Epidemiol. — 1999. — N 149. — P. 943–949.

ANTIOXIDANT THERAPY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Sliyetsans A. A., Dorkina Ye. G., Snigur G. L.

♦ **Summary:** The survey provides data on the broad participation of free radical processes in the pathogenesis of various pathological conditions, including in endothelial dysfunction,

which necessitates the prevention and correction of such violations. Under these conditions pathogenetically justified is the use of antioxidants in clinical practice from various pharmacological groups as affecting oxidative stress, they have the potential to improve endothelial function, acting as endothelioprotectors.

◆ **Key words:** oxidative stress; endothelial dysfunction; nitric oxide; antioxidant.

◆ Информация об авторах

Тюренков Иван Николаевич — член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ. Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: prohor.77@mail.

Воронков Андрей Владиславович — д.м.н., ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ. Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

Слиецацс Анна Альбертовна — к.ф.н., ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ. Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

Доркина Елена Григорьевна — д.б.н., заведующая кафедрой биологической химии и микробиологии. Пятигорская государственная фармацевтическая академия. 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, 11. E-mail: elenadorkina@yandex.ru.

Снигур Григорий Леонидович — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии. Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

Tyurenkov Ivan Nikolayevich — Corresponding Member of RAMS, MD, Professor, Head of the Pharmacology and Biopharmaceutics Department. Volgograd State Medical University. 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Pl., 1. E-mail: prohor.77@mail.

Voronkov Andrey Vladislavovich — MD. Volgograd State Medical University. 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Pl., 1.

Sliyetsans Anna Albertovna — PhD. Volgograd State Medical University. 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Pl., 1.

Dorkina Yelena Grigoryevna — MD. Pyatigorsk state pharmaceutical academy. 357532, Stavropol Krai, Pyatigorsk-32, ave. of Kalinin, 11. E-mail: elenadorkina@yandex.ru.

Snigur Grigoriy Leonidovich — PhD. Volgograd State Medical University. 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Pl., 1.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АНТИГИПОКСАНТАМИ ЭФФЕКТА ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

УДК 615.015:616-001.8

<https://doi.org/10.7816/RCF17137-44>© **В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.И. Климкина, К.Н. Кулагин**

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

Для цитирования: Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 37–44. <https://doi.org/10.7816/RCF17137-44>

Поступила: 21.01.2019

Одобрена: 07.02.2019

Принята: 21.03.2019

Разработка эффективных способов повышения устойчивости организма к гипоксии является актуальной задачей современной медицины. Одним из таких способов является preconditionирование, в результате которого под действием preconditionирующего фактора происходит мощная мобилизация адаптационных способностей организма. **Цель исследования** — изучение возможности потенцирования эффекта гипоксического preconditionирования с помощью антигипоксантов. **Методы.** Оценку эффективности комбинированного preconditionирования (антигипоксантами + умеренная гипобарическая гипоксия) проводили на моделях острой гипоксии с гиперкапнией, острой гипобарической гипоксии у мышей, а также двусторонней окклюзии общих сонных артерий у крыс. Изучены антигипоксантами: амтизол, гипоксен, кобазол, мексидол, метапрот, милдронат, соединения под шифрами VM-606, пQ-4 и пQ-1104. **Результаты.** Применение амтизола в дозе 25 мг/кг, кобазола в дозе 30 мг/кг, VM-606, пQ-4 и пQ-1104 в дозах 50 мг/кг в режиме комбинированного preconditionирования с умеренной гипоксией увеличивало

продолжительность жизни мышей на моделях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии от 57 до 170 %. Комбинированное preconditionирование с амтизолом, кобазолом и пQ-4 достоверно повышало выживаемость крыс при ишемии мозга, амтизол и пQ-4 снижали также неврологический дефицит в постишемический период. **Заключение.** Антигипоксантами амтизол, кобазол, VM-606, пQ-4, пQ-1104 потенцируют эффект гипоксического preconditionирования на моделях острой гипоксии с гиперкапнией, острой гипобарической гипоксии и окклюзии общих сонных артерий, наибольший эффект отмечен для амтизола и пQ-4. Сигнальную роль в индукции процессов адаптации к состояниям гипоксии и ишемии при комбинированном preconditionировании с участием антигипоксантов может выполнять гипоксией индуцированный фактор HIF-1 α .

◆ **Ключевые слова:** preconditionирование; гипоксия; ишемия; антигипоксантами; гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α).

POTENTIATION OF THE HYPOXIC PRECONDITIONING EFFECT BY ANTIHYPOXANTS

© **V.E. Novikov, O.S. Levchenkova, E.I. Klimkina, K.N. Kulagin**

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

For citation: Novikov VE, Levchenkova OS, Klimkina EI, Kulagin KN. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):37-44. <https://doi.org/10.7816/RCF17137-44>

Received: 21.01.2019

Revised: 07.02.2019

Accepted: 21.03.2019

The development of effective methods to increase the organism resistance to hypoxia is an important task of current medicine. One of such methods is preconditioning, as a result of which, a potent mobilization of the adaptive organism abilities occurs under a preconditioning factor action. **Aim.** To study the possibility of potentiating of the hypoxic preconditioning effect with help of antihypoxants. **Methods.** Evaluation of the effectiveness of combined preconditioning (antihypoxants + moderate hypobaric hypoxia) was performed on experimental models of acute hypoxia with hypercapnia, acute hypobaric hypoxia in mice, and bilateral occlusion of the common carotid arteries in rats. Investigated antihypoxants are amtizol, hypoxen, cobazole, metaprot, mexidol, mildronate, substances under the codes VM-606, pQ-4 and pQ-1104.

Results. PreC with use of amtizol at dose 25 mg/kg, cobazole at dose 30 mg/kg, VM-606, pQ-4 and pQ-1104 at doses 50 mg/kg in combination with moderate hypoxia increased the lifespan of mice in acute hypoxia with hypercapnia model and acute hypobaric hypoxia from 57 to 170%. Combined preconditioning with amtizol, cobazole and pQ-4 significantly increased the survival rate of rats in cerebral ischemia, amtizol and pQ-4 reduced neurological deficiency in the post ischemic period as well. **Conclusion.** Antihypoxants as amtizol, cobazole, VM-606, pQ-4, pQ-1104 potentiate the hypoxic preconditioning effect on acute hypoxia with hypercapnia, acute hypobaric hypoxia and occlusion of the common carotid arteries models, the most significant effect was noted for amtizol and pQ-4. Signal role in the adaptation induction to hypoxia and ischemia by combined

preconditioning with use of antihypoxants hypoxia-inducible factor HIF-1 α can play.

◆ **Keywords:** preconditioning; hypoxia; ischemia; antihypoxants; hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α).

ВВЕДЕНИЕ

Среди способов повышения устойчивости организма к гипоксии активно изучается возможность применения прекодиционирования (ПреК) — феномена метаболической адаптации организма или отдельных его органов (миокарда, головного мозга и др.) к гипоксии и/или ишемии, когда предварительное кратковременное повторяющееся воздействие потенциально вредным стимулом (снижение доставки кислорода к тканям) может увеличить клеточную устойчивость к последующей более длительной и выраженной гипоксии и/или ишемии [8, 12, 18].

Поиск оптимального способа ПреК постоянно продолжается. Помимо широкопризнанных и изученных физических способов ПреК (ишемическое, гипоксическое) исследуется возможность использования фармакологического ПреК. С одной стороны, ни одно лекарственное средство не дает столь выраженного эффекта для уменьшения зоны некроза в мозге и размера инфаркта в миокарде, как в случае ишемического ПреК [6], с другой — зная патогенетические звенья ПреК, можно создавать или применять уже известные лекарственные средства для стимулирования и/или продления эффекта ПреК, т. е. использовать фармакологическое прекодиционирование [8, 13]. Лекарственные средства из разных фармакологических групп исследуются для инициации ПреК. Но в большинстве случаев фармакологическое ПреК не дает столь выраженного защитного эффекта в сравнении с ишемическим или гипоксическим ПреК. Однако лекарственные средства можно использовать для усиления эффекта ПреК, при этом уменьшая нагрузку физическим фактором.

Представляется перспективным использование для фармакологического потенцирования ПреК (ФПреК) средств с антигипоксическим действием [6, 9]. Это связано в первую очередь с тем, что в механизме действия многих из них имеются те же, что и при ПреК, мишени на сигнальном и эффекторном этапе. Кроме того, применение антигипоксантов до ПреК, возможно, способно смягчить тяжелое воздействие физического прекодиционирования на организм.

Целью данного исследования явилось изучение возможности потенцирования эффекта гипоксического ПреК с помощью антигипоксантов различного химического строения и механизма действия.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на мышах-самцах гибридах (СВА \times С57В1/6)F1 массой 20–23 г и белых крысах-

самцах линии «Вистар» массой 200–270 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «НЦБМТ» Федерального медико-биологического агентства России. Все исследования проводили согласно правилам лабораторной практики (приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»). На предварительном этапе за месяц до основного эксперимента животных типизировали по устойчивости к гипоксии на высоко- и низкоустойчивых, в основной эксперимент брали низкоустойчивых животных.

Гипоксическое ПреК (ГПреК) моделировали следующим образом: подвергали мышей трижды (1 раз в день с интервалом в 1 день) умеренной гипобарической гипоксии (ГБГ), помещая животных в условия разреженного воздуха (360 мм рт. ст.), что соответствовало высоте 5000 м (ГБГ-5000), экспозиция после достижения «высоты 5000 метров» составляла 60 мин [23].

В опытных группах использовали чередующееся применение антигипоксанта и гипобарической гипоксии (комбинированное ПреК). В первый, третий и пятый день эксперимента животным соответствующих групп вводили внутривенно одно из следующих средств с выраженным антигипоксическим действием:

1) амтизол (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол) в дозе 25 мг/кг (субстанция препарата представлена проф. П.Д. Шабановым, кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург);

2) гипоксен (поли-(2,5-дигидроксифенилен)-4-тиосульфат натрия) в дозе 50 мг/кг (ЗАО «Корпорация Олифен», Россия);

3) кобазол (тетра-(1-винилимидазол) кобальт-дихлорида) в дозе 30 мг/кг (Ацизол-фарма, Институт химии СО РАН, Россия);

4) мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) в дозе 50 мг/кг (ООО «Фармасофт», Россия);

5) метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид) в дозе 25 мг/кг (ЗАО «Фармпроект», Россия);

6) милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний)) пропионат (моногидрат) в дозе 10 мг/кг (АО «Гриндекс», Россия);

7) вещество под лабораторным шифром ВМ-606 (2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-b]индола) в дозе 50 мг/кг (соединение синтезировано и представлено д-ром биол. наук В.В. Марышевой, кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург);

8) вещество под лабораторным шифром π Q-4 (3-нитро-4-кумаринилтиолят) в дозе 50 мг/кг;

9) вещество под лабораторным шифром π Q-1104 (N-ацетил-L-цистеинато) Zn²⁺-сульфат октагидрат)) в дозе 50 мг/кг (π Q-4 и π Q-1104 синтезированы

д-ром хим. наук Э.А. Парфеновым в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина).

Все изучаемые соединения использовали в тех дозах, в которых они проявляли высокую эффективность на моделях гипоксии и ишемии согласно литературным данным [1, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 14].

Во 2, 4, 6-й день эксперимента моделировали умеренную гипобарическую гипоксию, «поднимая животных на высоту 5000 метров» (ГБГ-5000) с экспозицией 60 мин, таким образом, чередуя фармакологическое и гипоксическое ПреК.

Для оценки эффективности комбинированных способов ПреК через 1 ч после их окончания использовали модель острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк) в гермообъеме 250 мл и острой гипобарической гипоксии (ОГБГ) «высотой 11 000 метров» у мышей (регистрали продолжительность жизни), а также модель ишемии мозга (одномоментная двусторонняя окклюзия общих сонных артерий, ООСА) под хлоралгидратным наркозом у крыс (оценивали выживаемость животных и неврологический дефицит по шкале Stroke Index McGrow спустя сутки после операции).

Для соединений, продемонстрировавших эффективность в потенцировании гипоксического ПреК на моделях гипоксии и ишемии, определяли уровень гипоксией индуцированного фактора (HIF-1 α) в супернатанте головного мозга с помощью иммуноферментного анализа (SEA798Ra 96 Tests ELISA for HIF-1 α , Cloud-Clone Corp., США) через сутки после моделирования ишемии.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью программы BioStat 2009. Для сравнения данных при оценке продолжительности жизни животных в условиях острой гипоксии, неврологического дефицита, содержания HIF-1 α использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Для оценки достоверности различий между группами по выживаемости после ишемии применяли точный критерий Фишера. Различия показателей между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях ОГсГк составляла $26,62 \pm 1,66$ мин (рис. 1). Использование гипоксического ПреК повышало продолжительность жизни мышей на модели ОГсГк на 24 % в сравнении с группой контроля ($p = 0,042$). Среди комбинированных способов повышения устойчивости животных к гипоксии наибольшую эффективность на модели ОГсГк продемонстрировало ПреК с соединением π Q-1104, продолжительность жизни в этой группе животных составила $70,3 \pm 5,46$ мин, что было достоверно выше не только в сравнении с контрольной группой животных ($p = 0,002$), группой с гипоксическим ПреК ($p = 0,006$), но и всеми другими опытными группами фармакологически-гипоксического ПреК. Амтизол потенцировал гипоксическое ПреК, продолжительность жизни мышей в этой группе составляла 52,37 мин, что на 96 % дольше в сравнении с контрольной группой и на 58 % — в сравнении с гипоксическим ПреК. Комбинация с кобазолом также оказалась эффективной, увеличивая продолжительность жизни мышей при ОГсГк на 69 и на 31 % в сравнении с контролем и группой с гипоксическим ПреК соответственно. Комбинация с ВМ-606 повышала продолжительность жизни мышей в условиях ОГсГк на 94 % в сравнении с контролем ($p = 0,008$) и на 56 % в сравнении с гипоксическим ПреК ($p = 0,026$). Соединение π Q-4 потенцировало ГПреК, увеличивая продолжительность жизни мышей на 70 % в сравнении с контролем ($p = 0,036$) и на 39 % в сравнении с гипоксическим ПреК ($p = 0,048$).

Результаты в группах с гипоксеном, мексидолом, метапротом и милдронатом были выше в сравнении с контролем, но не отличались статистически от результатов группы, где использовалось только ГПреК.

Продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях тяжелой ОГБГ (11 000 м) составля-

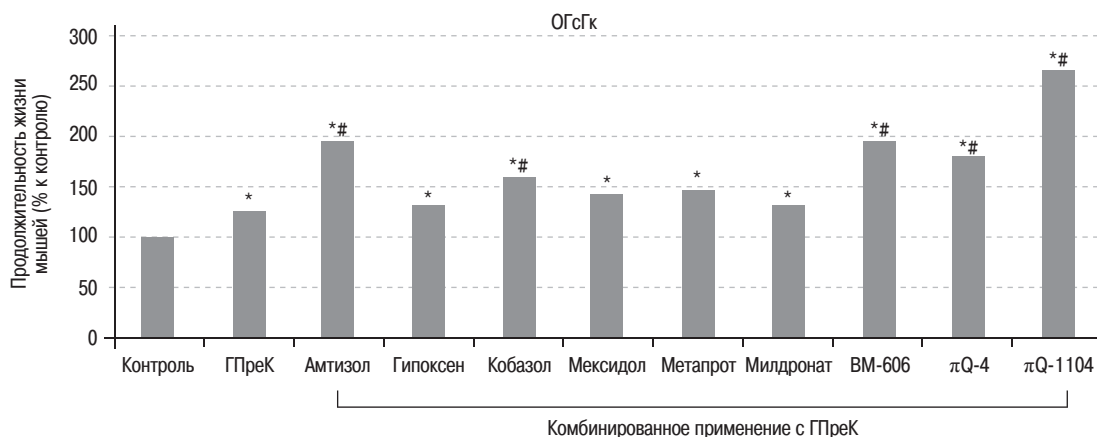


Рис. 1. Влияние комбинированного прекодиционирования (антигипоксантами и гипоксическим прекодиционированием) на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк). *Примечание.* Достоверность различий ($p < 0,05$): * с контрольной группой, # с группой ГПреК + «опытными группами». ГПреК — гипоксическое прекодиционирование

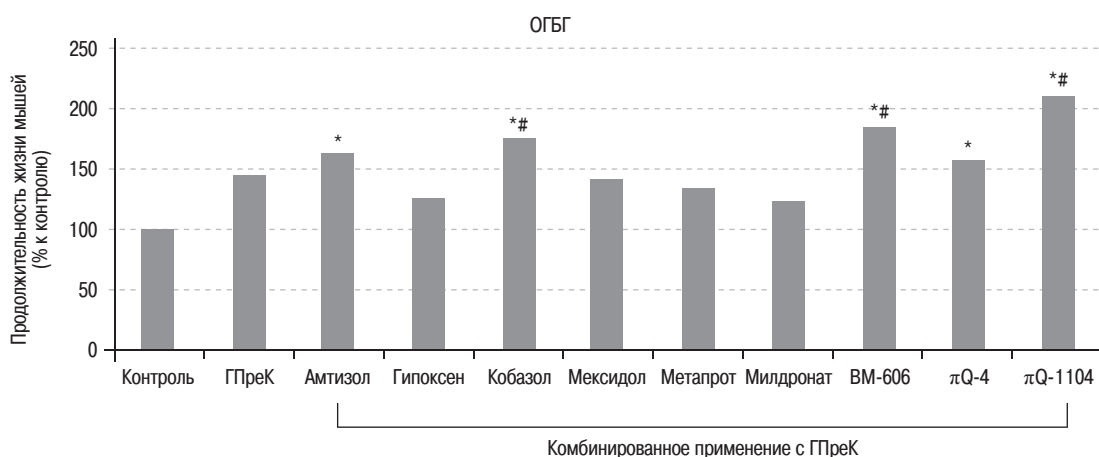


Рис. 2. Влияние комбинированного прекондиционирования (антигипоксиканты и гипоксическое прекондиционирование) на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипобарической гипоксии (ОГБГ). *Примечание.* Достоверность различий ($p < 0,05$): * с контрольной группой, # с группой ГПреК — гипоксическое прекондиционирование

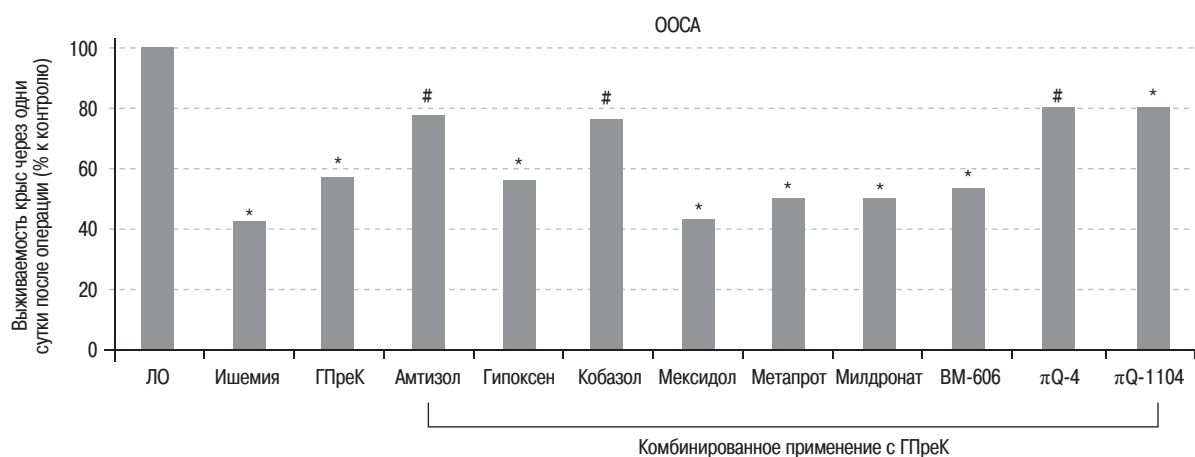


Рис. 3. Влияние комбинированного прекондиционирования (антигипоксиканты + гипоксическое прекондиционирование, ГПреК) на выживаемость крыс после окклюзии общих сонных артерий (ООСА). *Примечание.* * данные статистически значимы по отношению к ложно оперированной (ЛО) контрольной группе при $p \leq 0,05$; # к группе «Ишемия» (критерий Фишера)

ла 5,41 мин (рис. 2). После ГПреК продолжительность жизни животных увеличивалась на 34 % ($p = 0,094$). Примерно такие же результаты были получены у животных, подвергавшихся комбинированному прекондиционированию с гипоксеном, мексидолом, метапротом и милдронатом. Однако во всех этих группах изменения продолжительности жизни мышей не были статистически достоверными.

В условиях ОГБГ равную эффективность продемонстрировала комбинация с амтизолом и комбинация с π Q-4. Продолжительность жизни животных в группах с ПреК с кобазолом, BM-606, соединением π Q-1104 на модели ОГБГ, была достоверно выше не только в сравнении с контрольной группой животных, но и группой с ГПреК.

Выживаемость в контрольной группе животных с ишемией была значимо ниже в сравнении с ложно оперированными животными через сутки после операции (рис. 3). Гипоксическое ПреК статистически значимо не повышало выживаемость животных в острейший постишемический период. Комбинированное ПреК с амтизолом оказывало нейропротективное действие, увеличивая выживаемость животных после операции

и уменьшая неврологический дефицит в сравнении с группой с ишемией и группой с гипоксическим ПреК. Комбинация с кобазолом также увеличивала выживаемость крыс в послеоперационном периоде по сравнению с ГПреК, но не уменьшала тяжесть неврологического дефицита (рис. 4). Использование гипоксена, мексидола, метапрота, милдроната, BM-606, π Q-1104 и умеренной гипобарической гипоксии в режиме комбинированного ПреК достоверно не изменяло выживаемость крыс после ООСА в сравнении с контролем с ишемией. Выживаемость в группе комбинированного ПреК с π Q-4 была значимо выше в сравнении с ишемией и не отличалась от показателей ложно оперированной контрольной группой.

При ишемии головного мозга, вызванной окклюзией сонных артерий, у выживших животных наблюдается выраженный неврологический дефицит (рис. 4). Средний суммарный балл неврологических симптомов в этой группе составил $5,5 \pm 1,7$. Изменения, вызванные применением ГПреК, не носили достоверный характер в сравнении с группой с ишемией. Комбинированное прекондиционирование с амтизолом и соединением π Q-4 до ишемии сопровождалось

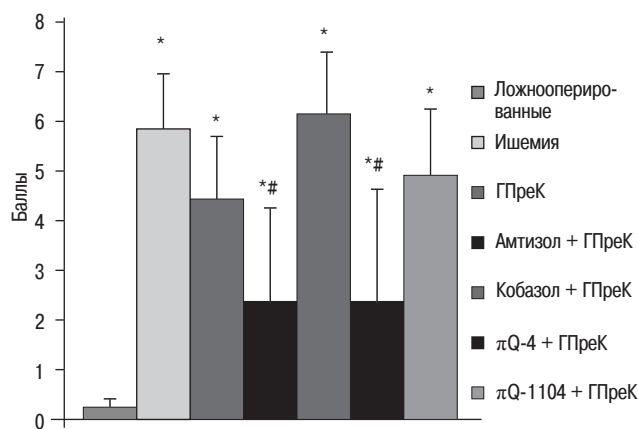


Рис. 4. Влияние комбинированного прекоondиционирования (антигипоксантами + гипоксическое прекоondиционирование, ГПреК) на неврологический дефицит (по шкале McGrow) у крыс через 1 сут после двусторонней окклюзии общих сонных артерий. *Примечание.* Данные представлены в виде: среднее значение (столбик) \pm стандартное отклонение. Различия достоверны: $p < 0,05$ (U -тест Манна – Уитни) по сравнению * с ложно оперированной контрольной группой, # с группой «Ишемия»

снижением выраженности неврологических нарушений через сутки после операции. Так, суммарный балл неврологических симптомов в этих группах составил $2,5 \pm 1,52$ и $2,4 \pm 1,76$ балла соответственно, что достоверно ниже в сравнении с группой с ишемией.

У контрольных животных с ишемией уровень HIF-1 α через сутки после перевязки ООСА был выше в сравнении с ложно оперированной группой контроля (рис. 5). Применение ГПреК не вызывало статистически значимых изменений в уровне HIF-1 α . Комбинированное ПреК с амтизолом приводило к снижению в сравнении с группой с ишемией уровня HIF-1 α в супернатанте головного мозга через сутки после перевязки ОСА. При этом в предыдущей работе показано, что использование амтизола в комбинации с ГПреК в условиях нормоксии вызывает повышение уровня HIF-1 α [20].

В группе животных с комбинированным ПреК с π Q-4 наблюдались те же изменения, что и с амтизолом: снижение уровня HIF-1 α относительно группы с ишемией и отсутствие отличий от ложно оперированного контроля. Таким образом, под влиянием комбинированного ПреК с амтизолом и π Q-4 уровень HIF-1 α в головном мозге крыс стабилизировался на уровне значений контрольных животных.

Идея применения антигипоксантами в качестве средств для потенцирования или инициации феномена ПреК связана с тем, что в механизме их действия можно встретить те мишени, которые описаны в механизме развития ПреК [13, 15]. Наиболее очевиден такой выбор при использовании средств, которые, являясь гипоксимиметиками, могут стабилизировать HIF-1 α в условиях нормоксии, например дихлорид кобальта [11, 24]. Выбранный для данного исследования кобазол является тетра-(1-винилимидазол)

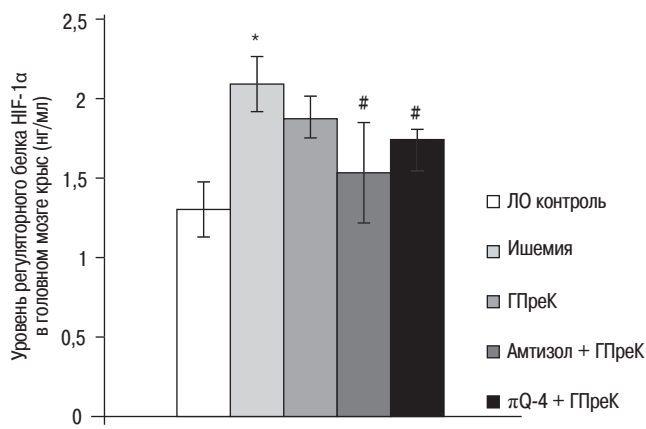


Рис. 5. Влияние комбинированного прекоondиционирования (антигипоксантами + гипоксическое прекоondиционирование, ГПреК) на содержание HIF-1 α в головном мозге крыс через 1 сутки после двусторонней окклюзии общих сонных артерий. *Примечание.* Данные представлены в виде: медиана (столбик) и 25-й и 75-й процентиля. Различия достоверны: $p < 0,05$ (U -тест Манна – Уитни) по сравнению * с ложно оперированной (ЛО) контрольной группой, # с группой «Ишемия»

кобальтдихлоридом. Вероятно, его высокая антигипоксическая активность и способность стимулировать эритропоэз связана со стабилизацией HIF-1 α и повышенной экспрессией HIF-1 α -зависимых генов-мишеней и синтезом адаптационных белков, в частности эритропоэтина. В данной работе кобазол оказывал потенцирующее действие, усиливая эффект ГПреК, однако на модели ишемии головного мозга его комбинированное использование с ГПреК приводило к ухудшению состояния экспериментальных животных, нарастанию неврологического дефицита. Поэтому использование такого механизма действия средств небезопасно в комбинации с ПреК и не может быть оправдано в клинической медицине.

Гипоксен, сочетая выраженные антигипоксические и антиоксидантные свойства, является искусственным акцептором электронов в митохондриальной дыхательной цепи, он восстанавливает процессы сопряжения окисления с фосфорилированием, измененные под действие гипоксии [1]. Однако в комбинации с ГПреК антигипоксикант, формирующий в клетке искусственные редокс-системы, не оказывает потенцирующего действия.

Привычные представления об антигипоксантах дополняются новыми сведениями [21]. Так, продемонстрировано, что мексидол в дозе 40 мг/кг способствует активации экспрессии HIF-1 α в коре головного мозга крыс в условиях гипоксии, не влияя при этом на HIF-1 α в нормоксических условиях [22]. Это связано с существованием сукцинатзависимой сигнальной регуляции адаптации к гипоксии. Способность мексидола увеличивать экспрессию HIF-1 α в коре головного мозга в условиях ишемии, но не нормоксии, также показана в исследовании, когда мексидол использовался в дозе 100 мг/кг 3 раза в день в течение

14 дней до и после односторонней окклюзии общей сонной артерии [17]. Вместе с тем в данной работе у мексидола отсутствовал явный эффект в потенцировании ГПреК. Возможно, это связано с недостаточной дозой и длительностью его использования.

В основе действия метапрота лежит активация синтеза РНК, а затем белков, в частности ферментов глюконеогенеза, митохондриальных ферментов, что поддерживает уровень синтеза АТФ при гипоксии, уменьшая разобщение окисления с фосфорилированием. Согласно данным литературы, метапрот может усиливать антигипоксическое действие ГПреК [5]. Тем не менее в выбранном в исследовании режиме комбинированного ПреК с метапротом не было отмечено потенцирования ГПреК.

Еще одним антигипоксантом, в механизме которого главным установленным фактом считается активация гликолиза, является амтизол [15]. Амтизол демонстрирует высокую эффективность при большинстве форм кислородной недостаточности преимущественно за счет оптимизации энергетического обмена в клетке. Амтизол уменьшает потребность организма в кислороде, повышает процессы сопряжения окисления с фосфорилированием в дыхательной цепи митохондрий. Кроме того, может активировать процессы глюконеогенеза даже при низком уровне углеводных резервов в тканях. Возможно, среди мишеней действия амтизола есть те, что имеют значение в реализации срочного этапа адаптации к гипоксии, в том числе гипоксией индуцированный фактор-1 (HIF-1 α). Транскрипционный фактор HIF-1 регулирует экспрессию большого количества генов, играющих важную роль в формировании устойчивости к ишемии и гипоксии [11, 21]. Молекула HIF-1 представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц — α и β . При нормоксии α -субъединица HIF-1 подвергается быстрой убиквитин-протеасомной деградации. В случае понижения напряжения кислорода в тканях не происходит протеасомной деградации, димер HIF-1 α транслоцируется в ядро, где активирует экспрессию целого ряда кислород-чувствительных генов [16]. В частности, происходит повышение синтеза гликолитических ферментов, таких как фосфофруктокиназа, пируваткиназа и другие, усиливается экспрессия мембранных транспортеров глюкозы (GLUT1 и GLUT3) и др. Не исключено, что именно с этим связана способность амтизола активировать гликолиз в условиях гипоксии. В данной работе амтизол продемонстрировал эффективность в потенцировании ГПреК на всех взятых экспериментальных моделях гипоксии/ишемии.

Антигипоксант милдронат, относящийся к блокаторам окисления жирных кислот, активирует митохондриальное аэробное окисление глюкозы без накопления токсичных ацилкарнитина и ацилкоэнзим А (ацил-КоА). За счет подавления синтеза карнитина и накопления гамма-бутиробетаина, милдронат способен индуцировать эндотелиальную NO-синтазу. Кроме того, гамма-бутиробетаин способен стимулировать ацетилхолиновые рецепторы, для которых

также показано участие в развитии ПреК [9]. В выбранном нами режиме комбинированного ПреК милдронат в дозе 10 мг/кг не потенцировал ГПреК на моделях острой гипоксии и ишемии головного мозга. В литературе описан актопротекторный эффект милдроната при применении лишь в дозе 100 мг/кг [2].

Соединение тиазолоиндола со свободной аминокислотой под шифром ВМ-606 замедляет обменные процессы у животных, снижает ректальную температуру в условиях нормоксии, на моделях острой гипоксии значительно увеличивая продолжительность жизни мышей, превосходя амтизол [4, 15]. В данном исследовании, будучи эффективным на моделях острой гипоксии у мышей в режиме комбинированного ПреК, на модели ишемии головного мозга соединение ВМ-606 не потенцировало эффект ГПреК.

Соединение меркаптокумарина под шифром π Q-4 в условиях нормоксии существенно снижает величину энергозатрат, потребление кислорода и ректальную температуру животных [7]. В данном исследовании π Q-4 усиливало действие ГПреК как на моделях острой гипоксии, так и на модели ООСА, ослабляя неврологические нарушения, вызванные ишемией.

Соединение π Q-1104, продемонстрировавшее наивысшую эффективность на моделях острой гипоксии в потенцировании ГПреК, на модели ООСА не уменьшало у выживших животных неврологический дефицит. При этом следует отметить, что в последующие дни наблюдений летальность в этой группе животных нарастала, не отличаясь от группы с ишемией через 3 суток после операции. Известно, что цинксодержащее соединение π Q-1104 уменьшает скорости окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи, что при острой гипоксии может оптимизировать расход O_2 и окисляемых биологических субстратов. Однако предполагаемое ограничение потока электронов в области третьего митохондриального ферментного комплекса под действием π Q-1104 [3] может лишь усугублять воздействие гипоксического фактора. Индуцированная толерантность к гипоксии путем ингибирования различных митохондриальных комплексов обсуждается в литературе [19]. Вместе с тем химическое preconditionирование не может получить должного развития, т. к. его воздействие на организм чрезвычайно рискованно.

Таким образом, физические способы ПреК, в том числе ГПреК, оказывают достаточно тяжелое воздействие на организм. Использование в качестве фармакологического компонента комбинированного ПреК антигипоксантов позволяет не только потенцировать эффект ПреК и повысить устойчивость организма к последующей тяжелой гипоксии и/или ишемии, но и смягчить действие физического preconditionирующего фактора.

ВЫВОДЫ

1. Антигипоксанты амтизол (25 мг/кг), кобазол (30 мг/кг), ВМ-606, π Q-4 и π Q-1104 (50 мг/кг) по-

- тенцируют эффект гипоксического прекодиционирования, что проявляется увеличением продолжительности жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии.
2. Применение амтизола, кобазола и π Q-4 в режиме комбинированного прекодиционирования с умеренной гипоксией повышает выживаемость крыс при ишемии мозга, амтизол и π Q-4 снижают также неврологический дефицит у животных в постшемический период.
 3. Гипоксией индуцированный фактор HIF-1 α может выполнять сигнальную роль в индукции процессов адаптации к состояниям гипоксии и ишемии при комбинированном прекодиционировании с участием антигипоксантов.
-
- ## ЛИТЕРАТУРА
4. Александрова А.Е., Енохин С.Ф., Медведев Ю.В. Антигипоксическая активность и механизм действия олифена // Всероссийская конференция «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция»; Октябрь 5–7, 1999; Москва. [Aleksandrova A.E., Enokhin S.F., Medvedev Yu.V. Antigipoksicheskaya aktivnost' i mekhanizm deystviya olifena. In: Proceedings of the 2nd All-Russian Conference "Gipoksiya: mekhanizmu, adaptatsiya, korrektsiya"; 5–7 Oct 1999; Moscow. (In Russ.)]
 5. Воронина Т.А., Капица И.Г., Иванова Е.А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 4. – С. 71–74. [Voronina TA, Kapitsa IG, Ivanova EA. A comparative study of the effects of mexidolum and mildronatum on the physical performance of experimental animals. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2017;117(4):71-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174171-74>.
 6. Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А., и др. Цинксодержащий антигипоксант аминотиолового ряда π Q1104 и его влияние на функциональную активность митохондрий клеток головного мозга // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – № 1. – С. 1423–1430. [Evseev AV, Parfenov EA, Pravdivtsev VA, et al. Zinc-Containing Aminothiol Antihypoxant π Q1104, and Its Influence on the Functional Activity of Brain Cell Mitochondria. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(1):1423-1430. (In Russ.)]
 7. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксические свойства производных триазолиндола // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 60–64. [Dikmanov VV, Novikov VE, Marysheva VV, Shabanov PD. Antihypoxic properties of triazolinol derivatives. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2011;9(3):60-64. (In Russ.)]
 8. Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Агаджанян Е.Ф., Шабанов П.Д. Бемитил потенцирует антиоксидантные эффекты импульсной гипоксической тренировки // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Т. 5. – № 1. – С. 836–840. [Zarubina IV, Nurmanbetova FN, Agadzhanian EF, Shabanov PD. Bemithil strengthens antioxidative effects of interval hypoxic training. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2005;5(1):836-840. (In Russ.)]
 9. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена прекодиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекодиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14. – № 1. – С. 4–28. [Zarubina IV, Shabanov PD. From the S.P. Botkin's idea of "preexposure" to preconditioning phenomenon. Perspectives for use of phenomena of ischemic and pharmacological preconditioning. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;14(1):4-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF1414-28>.
 10. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А. Антигипоксическая активность новых производных кумарина // Вятский медицинский вестник. – 2004. – № 2–4. – С. 40–43. [Levchenkova OS, Novikov VE, Parfenov EA. Antigipoksicheskaya aktivnost' novykh proizvodnykh kumarina // *Medical newsletter of Vyatka*. 2004;(2-4):40-43. (In Russ.)]
 11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекодиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71. – № 1. – С. 16–24. [Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of Pharmacological Preconditioning. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2016; 71(1): 16-24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vra mn626>.
 12. 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. – Т. 11. – № 1. – С. 96–103. [Mikhin VP, Pozdnyakov YM, Khlebodarov FE, Kol'tsova ON. Mildronate in cardiology practice — current evidence, ongoing research, and future perspectives. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(1):96-103. (In Russ.)]
 13. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 5. – С. 43–45. [Novikov VE, Klimkina EI. Effects of Hypoxen on Morphological and Functional State of the Liver under of Exogenous Intoxication Conditions. *Eksp Klin Farmakol*. 2009;72(5):43-45. (In Russ.)]
 14. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 2. – С. 8–16. [Novikov VE, Levchenkova OS. Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2013;11(2):8-16. (In Russ.)]
 15. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекодиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 69–79. [Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Preconditioning as a method of metabolic adaptation to hypoxia and ischemia. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2018;17(1):69-79. (In Russ.)]

16. Семенцов А.С., Маслов Л.Н., Бушов Ю.В. Кардиопротекторный эффект адаптивного феномена раннего гипоксического preconditionирования и его фармакологическая имитация // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103. – № 9. – С. 1022–1031. [Sementsov AS, Maslov LN, Bushov YV. Cardioprotective effect of adaptive phenomenon of early hypoxic preconditioning and its pharmacological imitation. *Ross Fiziol Zh im I.M. Sechenova*. 2017;103(9):1022-1031. (In Russ.)]
17. Стратиенко Е.Н., Катунина Н.П., Петухова Н.Ф., Ромашченко С.В. Изучение антигипоксической активности новых соединений производных винилимидазола // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – Т. 113. – № 8. – С. 79–80. [Stratienko EN, Katunina NP, Petukhova NF, Romashchenko SV. The study of antihypoxic activity of new complex metal alkenylimidazol derived compositions. *Kubanskii nauchnyi meditsynskii vestnik*. 2009;113(8):79-80. (In Russ.)]
18. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 916 с. [Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. *Metabolicheskie korrektoory gipoksii*. Saunt Petersburg: Inform-Navigator; 2010. 916 p. (In Russ.)]
19. Щербак Н.С., Галагудза М.М., Шляхто Е.В. Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) в реализации цитопротективного эффекта ишемического и фармакологического посткондиционирования // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 115. – № 11. – С. 70–75. [Shcherbak NS, Galagudza MM, Shlyakhto EV. The role of hypoxia-induced factor-1 (HIF-1) in cytoprotection effect in ischemic and pharmacologic postconditioning. *Russian journal of cardiology*. 2014;115(11):70-75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-70-75>.
20. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В., Щулькин А.В. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 10. – С. 87–91. [Yakusheva EN, Myl'nikov PY, Chernykh IV, Shchul'kin AV. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1 α expression in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova*. 2017;117(10):87-91. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710187-91>.
21. Dezfulian C, Garrett M, Gonzalez NR. Clinical application of preconditioning and postconditioning to achieve neuroprotection. *Transl Stroke Res*. 2013;4(1):19-24. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0224-3>.
22. Jin Z, Wu J, Yan LJ. Chemical Conditioning as an Approach to Ischemic Stroke Tolerance: Mitochondria as the Target. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):351. <https://doi.org/10.3390/ijms17030351>.
23. Levchenkova OS, Novikov VE, Abramova ES, Feoktistova ZA. Signal Mechanism of the Protective Effect of Combined Preconditioning by Amtizole and Moderate Hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(3):320-323. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-3981-5>.
24. Lukyanova LD. Mitochondrial Signaling in Hypoxia. *Open J Endocr Metab Dis*. 2013;03(03):213-225. <https://doi.org/10.4236/ojemd.2013.33029>.
25. Lukyanova LD, Kirova YI, Germanova EL. The Role of Succinate in Regulation of Immediate HIF-1 α Expression in Hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(3):298-303. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-3976-2>.
26. Rybnikova E, Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front Neurosci*. 2015;9:388. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00388>.
27. Teti G, Focaroli S, Salvatore V, et al. The Hypoxia-Mimetic Agent Cobalt Chloride Differently Affects Human Mesenchymal Stem Cells in Their Chondrogenic Potential. *Stem Cells Int*. 2018;2018:3237253. <https://doi.org/10.1155/2018/3237253>.

♦ Информация об авторах

Василий Егорович Новиков — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

Ольга Сергеевна Левченкова — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.

Елена Ивановна Климкина — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: elena-klm@mail.ru.

Константин Николаевич Кулагин — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической и биоорганической химии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: sgma-pharm@mail.ru.

♦ Information about the authors

Vasily E. Novikov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Pharmacology Department. Smolensk State Medical University. Smolensk, Russia. E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

Olga S. Levchenkova — PhD (Pharmacology), Assistant Professor, Pharmacology Department. Smolensk State Medical University. Smolensk, Russia. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.

Elena I. Klimkina — PhD (Pharmacology), Assistant Professor, Pharmacology Department. Smolensk State Medical University. Smolensk, Russia. E-mail: elena-klm@mail.ru.

Konstantin N. Kulagin — PhD (Pharmacology), Assistant Professor, Head of the Biological and Bioorganic Chemistry Department. Smolensk State Medical University. Smolensk, Russia. E-mail: sgma-pharm@mail.ru.

Щетинин П.П.

Младший научный сотрудник ЛТКиМБ,
Национальный исследовательский Томский государственный университет

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Аннотация

В статье представлен обзор современных методов фармакотерапии ишемической болезни сердца, освещены причины ее возникновения, представлена взаимосвязь с метаболическими нарушениями в миокарде при ишемии/реперфузии. Обобщены механизмы действия традиционных антиангинальных препаратов и кардиопротекторов метаболического действия, а также оценены перспективы развития современных кардиопротекторов, реализующих концепцию цитопротективного подхода к защите миокарда при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: кардиопротектор, защита миокарда, ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, антиоксидант, антигипоксикант, перекисное окисление липидов.

Keywords: cardioprotector, myocardial protection, coronary artery disease, antianginal therapy, antioxidant, antihypoxant, lipid peroxidation.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) часто развивается у трудоспособных, активных лиц, существенно ограничивает их трудовую и социальную активность, усугубляет социально-экономические проблемы в обществе [1, 7]. За последние годы в мире проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований, доказавших эффективность фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии/реперфузии [7, 10, 11]. Основой лечения ИБС являются классические антиангинальные средства – органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов и β-адреноблокаторы. Их фармакологическое действие направлено на изменение условий гемодинамики. Эти традиционно применяемые средства не всегда устраняют симптомы болезни, могут оказывать неблагоприятные гемодинамические воздействия. В связи с этим актуальна разработка кардиопротективных средств, способных защищать кардиомиоциты от ишемических повреждений без изменений системных гемодинамических параметров. В этом русле находится концепция метаболического подхода к терапии ИБС, согласно которой внедрены в медицинскую практику и имеют доказанную клиническую эффективность ряд лекарственных средств, способных повышать устойчивость сердечной мышцы к недостаточному снабжению кислородом. К ним относятся препараты с поливалентным действием (триметазидин, ранолазин, милдронат), сукцинатобразующие средства (мексикор, натрия оксibuтират), естественные компоненты дыхательной цепи (цитохром с, убихинон), искусственные редокс-системы (олифен) [1, 2, 6, 9].

В 1961 г. французская фирма «Сервье» запатентовала производное пиперазина – триметазидин как первый в мире антиоксидант с клинически значимой эффективностью. В настоящее время эта фармакологическая группа пополнилась еще одним лекарственным средством с поливалентным противогипоксическим действием – ранолазином [11]. Препараты адаптируют метаболизм миокарда при ишемии к более экономному потреблению кислорода [1, 13]. Жирные кислоты при окислении требуют на 10% больше кислорода для образования эквивалентного количества аденозинтрифосфата (АТФ), чем углеводы, что становится опасным при дефиците кислорода в ишемизированном миокарде. При

сокращении вклада жирных кислот в биоэнергетику миокарда можно стимулировать образование энергии за счет окисления глюкозы и лактата.

Молекулярный механизм действия триметазидина заключается в способности замедлять окисление свободных жирных кислот за счет селективного ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Это увеличивает энергетически более выгодное окисление глюкозы и пирувата, повышает содержание АТФ и уменьшает уровень неорганического фосфата в клетках. Триметазидин, устраняя ингибирование пируватдегидрогеназы, тормозит образование лактата при ишемии и (или) коронарной реперфузии, снижает соотношение НАДН/НАД⁺ и ацетил-КоА/свободный КоА в митохондриях, препятствует развитию ацидоза [7, 13]. Триметазидин увеличивает включение жирных кислот в мембранные фосфолипиды, что позволяет избежать нежелательных последствий накопления липидов в цитоплазме. Так, триметазидин улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, снижает пассивную проницаемость мембран, повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [3].

Кардиопротективный эффект триметазидина обусловлен также антиоксидантной активностью [6]. В условиях ишемии, связанной с низким кровотоком, триметазидин за счет этих механизмов вызывает выраженный антиангинальный эффект и улучшает сократительные свойства сердца. Профилактическое введение триметазидина достоверно уменьшает зону некроза при экспериментальном инфаркте миокарда [14].

При ишемии/реперфузии триметазидин поддерживает ионный гомеостаз в кардиомиоцитах, снижает внутриклеточную аккумуляцию ионов кальция и натрия. Содержание внутриклеточного кальция уменьшается в результате активации гликолиза, поставляющего АТФ для ионных насосов. Ионные насосы обеспечивают транспорт Ca²⁺ из цитоплазмы в резервуары саркоплазматического ретикулума и другие немитохондриальные клеточные кальциевые депо [7].

Терапевтически значимые эффекты триметазидина при ИБС обусловлены также антитромбоцитарным действием. Триметазидин тормозит поступление ионов кальция в тромбоциты, блокирует индуцированную тромбином адгезию тромбоцитов, изменяет текучесть мембран тромбоцитов и эритроцитов и, как следствие, препятствует тромбообразованию в коронарных артериях. Эти эффекты триметазидина не связаны с угнетением метаболизма длинноцепочечных жирных кислот [13]. Триметазидин влияет на отдаленные последствия нарушений сердечной деятельности. В экспериментах на животных с кардиомиопатией показано, что прямое торможение окисления липидов повышает выживаемость и увеличивает продолжительность жизни на 57% [14]. Как селективный ингибитор 3-кетоацил-КоА-тиолазы триметазидин тормозит β-окисление жирных кислот, но не задерживает их поток в митохондрии и не предотвращает накопление активированных форм жирных кислот – ацилкоэнзима А и ацилкарнитина, оказывающих неблагоприятное действие на клеточные мембраны и транспорт АТФ [3,13].

К лекарственным средствам, повышающим эффективность метаболизма в кардиомиоцитах при ишемии, относится ранолазин – обратимый ингибитор НАДН-дегидрогеназы в митохондриях. Ранолазин оказывает противоишемический эффект благодаря способности тормозить анаэробный гликолиз и повышать потребление кислорода ишемизированным миокардом. Он ограничивает использование свободных жирных кислот в качестве энергетического субстрата и повышает утилизацию глюкозы. Данный препарат не оказывает достаточного антиангинального эффекта при монотерапии, поэтому применяется только в комбинированной терапии больных ИБС вместе с β-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов. Ранолазин в разовой дозе не изменяет сердечный ритм и артериальное давление, однако при его комбинации с β-адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов возможны умеренно выраженные головная боль, головокружение, астенические явления [11].

Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили, что лекарственные средства, значительно угнетающие окисление жирных кислот в миокарде,

эффективно устраняют приступы стенокардии. Эти препараты идеально подходят для лечения коронарной недостаточности в тех случаях, когда оксигенация миокарда достаточна для окисления пирувата. Важно, чтобы скорость окисления ацетил-КоА и потребление миокардом кислорода обеспечивали соответствие между скоростью окисления пирувата и скоростью образования лактата, поэтому ингибиторы окисления жирных кислот наиболее эффективны при частичном несоответствии метаболических потребностей миокарда уровню его оксигенации (например, при стенокардии напряжения) и менее эффективны при выраженной гипоперфузии или полной тканевой аноксии (при инфаркте миокарда). Известно, что при тяжелой гипоксии развивается регуляторное ограничение утилизации липидов [8]. Противогипоксические эффекты триметазидина и ранолозина реализуются за счет ограничения утилизации липидов, поэтому их назначение на фоне выраженной гипоксии нецелесообразно.

Милдронат, также как и триметазидин, оказывает кардиопротективное действие за счет улучшения метаболического статуса кардиомиоцитов при ишемии. Милдронат разработан в институте органического синтеза в Латвии и зарегистрирован в 1992 г. Противоишемическое действие милдроната основано на переключении энергообеспечения миокарда с жирных кислот на аэробный гликолиз с уменьшением ацидоза [3]. Как структурный аналог природного метаболита γ -бутиробетаина (ГББ) милдронат обратимо ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и, обусловленный последним, транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий. В митохондриях уменьшается содержание продуктов метаболической активации жирных кислот – ацилкоэнзима А и ацилкарнитина и, как следствие, ослабляется их ингибирующее влияние на транспорт АТФ. В отличие от триметазидина милдронат не ограничивает транспорт короткоцепочечных жирных кислот в митохондрии и не угнетает дыхание митохондрий [3].

Милдронат, ингибируя γ -бутиробетаингидроксилазу, повышает концентрацию ГББ. Этот метаболит индуцирует образование оксида азота, что обуславливает гемодинамические эффекты милдроната – снижение периферического сопротивления сосудов, рост объемной скорости коронарного кровотока и кровоснабжения ишемизированных зон миокарда. При модели инфаркта миокарда милдронат повышает насыщение эритроцитов кислородом, снижает интенсивность перекисного окисления липидов в миокарде и эритроцитах. При курсовом применении милдронат увеличивает количество функционирующих капилляров, число митохондрий, рибосом, активирует синтез белков. Под влиянием милдроната на 30% увеличивается продолжительность жизни экспериментальных животных с моделью сердечной недостаточности, вызванной инфарктом миокарда. Милдронат относят как к протекторам ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, так и к модуляторам апоптоза. Милдронат позитивно влияет на кардиогемодинамические показатели у больных с сердечной недостаточностью и хорошо переносится [3,12].

Практическое использование в качестве противогипоксических средств находят препараты, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатаксидазного звена. Фундаментальные исследования показали важную роль быстрого метаболического кластера митохондрий в поддержании энергетического гомеостаза клетки [4]. В состав регуляторов энергетического обмена входят субстрат окисления в митохондриях – янтарная кислота, а также активаторы переаминирования – яблочная и глутаминовая кислоты. В основе фармакологического действия этих веществ лежит способность обеспечивать образование АТФ в клетке в условиях дефицита кислорода за счет поддержания активности быстрого метаболического кластера митохондрий, ключевым ферментом которого является сукцинатдегидрогеназа. Янтарная кислота также обладает антиаритмической активностью, нормализует содержание гистамина и серотонина в крови и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца [4, 8].

Мексикор – сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридин, разработанный в НИИ фармакологии РАМН (г. Томск), сочетает антиоксидантные свойства 3-оксипиридина с противогипоксической активностью сукцината. Механизм противогипоксического действия мексикора обусловлен специфическим влиянием на энергетический обмен, преимущественно на ФАД-зависимое звено цикла Кребса. Мексикор повышает образование энергии, так как увеличивает потребление клетками сукцината в реакции быстрого окисления. Вторая составляющая мексикора – производное 3-оксипиридина – проявляет мощные антиоксидантные свойства, стабилизирует клеточные мембраны и улучшает функции мембраносвязанных ферментов. Эффективность мексикора повышается в результате одновременного включения нескольких защитных механизмов в миокарде при гипоксии [5].

Натрия оксibuтират также относится к группе сукцинатобразующих средств. Противогипоксическое действие натрия оксibuтирата обусловлено превращением в сукцинат в реакциях ГАМК-шунта. Натрия оксibuтират предотвращает активацию перекисного окисления липидов в миокарде. Этот антигипоксант применяют при инфаркте миокарда [1].

Практическое применение нашли антигипоксанты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий. К ним относятся средства заместительной терапии цитохром с и убихинон (при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют переносчиков электронов) [10]. В экспериментальных исследованиях доказано, что экзогенный цитохром при гипоксии проникает в митохондрии кардиомиоцитов, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации окислительного фосфорилирования [1]. У больных инфарктом миокарда, получавших цитохром с, быстрее улучшалось самочувствие, увеличивались сердечный выброс, фракция выброса левого желудочка, реже развивалась левожелудочковая недостаточность [2].

Убихинон – кофермент, широко распространенный в клетках. Он является компонентом дыхательной цепи, переносчиком ионов водорода. В митохондриях убихинон кроме выполнения специфической окислительно-восстановительной функции играет роль антиоксиданта. Убихинон применяют в комплексной терапии больных стенокардией и при инфаркте миокарда. При назначении убихинона улучшается клиническое течение заболевания (преимущественно у больных I-II функциональных классов), снижается частота приступов, возрастают толерантность к физической нагрузке и пороговая мощность, в крови повышается содержание простациклина и уменьшается количество тромбосана [1].

Создание антигипоксантов с электроноакцепторными свойствами, образующими искусственные редокс-системы, направлено на компенсацию характерного для гипоксии дефицита естественного акцептора электронов – кислорода. В медицинскую практику внедрен синтетический полихинон – олифен (гипоксен). Противогипоксический эффект олифена обусловлен присутствием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе электронов по дыхательной цепи. Полимеризованный фенольный комплекс дополнительно обладает высокой антирадикальной активностью, тиосульфатная группа обеспечивает способность нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов [1, 2, 9]. У больных ишемической болезнью сердца олифен уменьшает потребление кислорода, ишемические проявления, нормализует гемодинамику, снижает свертывание крови [2].

Таким образом, современные кардиопротекторы реализуют концепцию метаболического подхода к терапии ИБС, но не разработаны лекарственные средства, способные влиять на другие звенья патогенеза этого заболевания. Одним из основных патофизиологических механизмов ИБС является дисфункция сосудистого эндотелия, участвующая в развитии атеросклероза, коронарного тромбоза, ремоделировании левого желудочка, прогрессировании сердечной недостаточности. Перспективны антиангинальные средства с эндотелийпротективными свойствами. Кардиоселективный β -адреноблокатор небиволол усиливает продукцию эндотелием оксида азота, что выгодно отличает его от

других средств данной фармакологической группы. Прогресс в создании новых кардиопротекторов связан с разработкой противоишемических средств, сочетающих возможности метаболической защиты миокарда от гипоксии с эндотелийпротективным эффектом.

Литература

1. Гайворонская В.В., Отвитый С. В. Клиническая фармакология средств лечения ишемической болезни сердца // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 45–70.
2. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. – М.: Медицина, 1993. – 254 с.
3. Кальвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие // *Terra medica nova.* – 2002. – № 3. – С. 3–15.
4. Кондрашова И.Ж. Взаимодействие метаболической и гормональной регуляции (биоэнергетические аспекты) // *Регуляторы энергетического обмена: материалы симпозиума.* – М., 2002. – С. 16–26.
5. Михин В.П., Покровский М.В., Гуреев В.В. Эффективность отечественного миокардиального цитопротектора мексикора и его фармакодинамика при острой ишемии миокарда: клинические результаты и экспериментальные модели // *Рос. Кардиолог. Журн.* – 2011. – № 2. – С. 37–42.
6. Сыркин А.Л., Добровольский А, В. Антиишемические препараты метаболического действия // *Consilium medicum.* – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 572–575.
7. Фомин В.В., Моисеев С.В. Триметазидин в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: доказанные возможности и перспективы // *Клиницист.* – 2007. – № 1. – С. 46–52.
8. Хазанов В.А., Трифонова О.Ю., Смирнов Н.Б. Препараты-регуляторы энергетического обмена. Теоретическое обоснование и опыт клинического применения в кардиологии. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2002. – 32 с.
9. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты // *Український медичний часопис.* – 2003. – № 6. – С. 18–25.
10. Abd-El-Fattah A.A. Possible role of vitamin E, coenzyme Q10 and rutin in protection against cerebral ischemia/reperfusion injury in irradiated rats // *J. Radiat. Biol.* – 2010. – Vol. 12. – P. 1070–1078.
11. Adriano A.M. Ranolazine and heart rhythm disorders // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2013. – Т. 12, № 6(74). – С. 378–384.
12. Goncalves L.M. Left ventricular dysfunction and cytoprotection // *Rev. Port. Cardiol.* – 2000. – Vol. 19, N 5. – P. 21–24.
13. Lopaschuk G.D. Trimetazidine in AMI // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, N 11. – P. 977–978.
14. Dehina L. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischemia // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.* – 2013. – Vol. 386, N 3. – P. 205–215.

РОЛЬ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Михин В.П.*, Савельева В.В.

Курский государственный медицинский университет, Курск

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных причин инвалидности и смертности трудоспособного населения в индустриально развитых странах. Рост распространенности ХСН обусловлен улучшением ранней диагностики, совершенствованием медикаментозных и инвазивных методов лечения ИБС и артериальной гипертензии (как наиболее частых причин развития ХСН), увеличением продолжительности жизни этой категории больных, а также общим старением населения в целом [17], в связи с чем, заболеваемость ХСН в последние годы неуклонно увеличивается [1,56], что наблюдается в России. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность в российской популяции клинически выраженной ХСН составляет 5,5 % [47]. Поэтому разработка новых стратегий ранней диагностики, лечения ХСН, в том числе ишемической дисфункции миокарда, представляет собой актуальную медико-социальную проблему.

Однако на сегодняшний день совершенствование традиционных медикаментозных методов лечения ХСН представляется относительно исчерпанным, по крайней мере, в ближайшее время нельзя ожидать появления в клинической кардиологической практике принципиально новых по механизму действия групп лекарственных препаратов. В последние годы в рамках медикаментозной коррекции коронарогенной ХСН все большее значение придается миокардиальной цитопротекции [4,14]. Это обусловлено тем, что в основе нарушений функции миокарда при ХСН ишемического генеза лежат нарушения внутриклеточного метаболизма, возникающие в кардиомиоцитах вследствие снижения коронарного кровотока [32,33,50]. В условиях хронической ишемии миокарда в пораженной ткани развивается динамический процесс, который обуславливает целый каскад биохимических реакций, приводящий к ишемизированным клеткам к утрате функциональной активности, развитию гибернации и их гибели [62,63].

В клетке основными энергетическими субстратами для окисления служат свободные жирные кислоты (СЖК) и глюкоза [57,75,76,78]. Окисление СЖК, в отличие от окисления глюкозы, дает значительно большее число молекул АТФ, но требует и большего числа молекул кислорода. Окисление глюкозы менее кислородзатратно, но и обеспечивает образование меньшего числа молекул АТФ. На образование одной молекулы АТФ из глюкозы требуется на 22 % кислорода меньше, чем при окислении СЖК, кроме того, транспорт СЖК в митохондрии более энергозатра-

тен, чем глюкозы, поэтому окисление последней в итоге позволяет сэкономить до 35–40 % дефицитного в условиях ишемии кислорода [32,33].

В случае кратковременной ишемии аэробное окисление глюкозы и СЖК снижается. При развитии тяжелой ишемии (окклюзия коронарной артерии) анаэробный гликолиз остается единственным источником образования АТФ [7]. Однако анаэробный путь окисления крайне мало производителен в отношении синтеза АТФ и способен обеспечить энергопотребности миокарда лишь на 10 % [27,28]. Запасы гликогена, мобилизуемые на поддержку гликолиза, по данным гистохимических исследований, исчезают в кардиомиоцитах через 3–4 часа после наступления ишемии [38], что приводит к быстрому истощению анаэробного пути возмещения энергетических затрат. В анаэробных условиях конечным продуктом окисления глюкозы является лактат [70], накопление которого в миокарде служит дополнительным фактором депрессии сердечной мышцы.

Уменьшение оксигенации клетки приводит к увеличению кислородных радикалов. Исходная активация свободнорадикальных процессов при атеросклерозе обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды (ЛНП, ЛОНП) служат легким субстратом для ПОЛ [20]. После каждого эпизода транзиторной ишемии развивается реперфузия миокарда, которая сопровождается значительной активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и выбросом липопероксидов в кровотоки [21,53], что приводит к окислительному стрессу [9,19,20]. Патогенетическими последствиями окислительного стресса являются повышение активности прокоагулянтной системы крови, ускорение деградации оксида азота (NO), с образованием пероксинитрита – крайне цитотоксичного соединения [3]. Ускоренный распад эндотелиального NO, под влиянием свободных радикалов, стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO, образующегося в результате метаболизма потребляемых большим количеством нитропрепаратов, уменьшает их терапевтическую эффективность, что в итоге усугубляет имеющиеся нарушения коронарного кровотока и энергетического метаболизма в миокарде [11].

В условиях хронической коронарной недостаточности вышеуказанные процессы служат дополнительными патологическими причинами, наряду

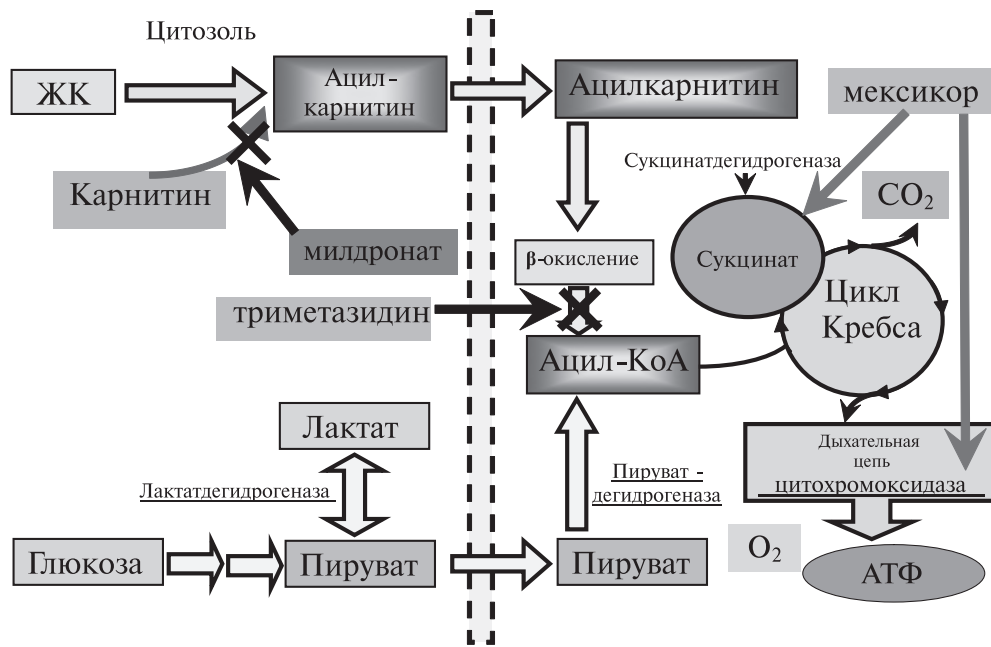


Рис. 1. Точки приложения основных митохондриальных цитопротекторов (В.П.Михин, 2006г.).

с гиперактивацией симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, активацией секреции кардиальных натрий-уретических пептидов и т. д., развития и прогрессирования ХСН [13,22,52].

Поэтому использование у больных ХСН препаратов, оптимизирующих энергообмен в миокарде, устраняющих последствия окислительного стресса и другие метаболические нарушения, лежащие в основе структурных изменений миокарда при ХСН, представляется патогенетически обоснованным.

Идея коррекции нарушений энергетического метаболизма в миокарде издавна была привлекательной, однако из-за недостаточной изученности биохимических процессов, протекающих в ишемизированном миокарде, первые попытки метаболической терапии оказались неудачными. Промежуточные субстраты энергетического обмена – такие, как АТФ, рибоксин, кокарбоксилаза, сукцинатдегидрогеназа, были не эффективными, прежде всего, из-за способности проникать во внутриклеточное и митохондриальное пространство, короткого периода полувыведения и необходимости достижения высокой концентрации в крови [60].

В основе механизмов действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность за счет стимуляции гликолиза как более кислородсберегающего пути энергообмена [14,29,50]. Большинство используемых в настоящее время кардиопротекторов разными путями блокируют β -окисление жирных кислот в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы. К препаратам с подобным механизмом

действия относится ранолазин, который продемонстрировал антиишемическое действие в эксперименте и в клинике у больных со стабильной стенокардией, достоверно повышая толерантность к физической нагрузке. Однако побочное действие этого препарата [79], связанное с удлинением интервала QT на ЭКГ, а также отсутствие позитивных эффектов препарата у больных с острой коронарной недостаточностью, (по предварительным результатам исследования Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in NSTEMI-ACS – MERLIN TIMI 36, Presented at ACC, 2007) ставит под сомнение целесообразность его использования при ИБС и требует проведения дополнительных исследований его безопасности и эффективности, особенно при ХСН.

В настоящее время к числу наиболее изучаемых миокардиальных цитопротекторов при ИБС относятся триметазидин и милдронат [16,30,31].

В основе механизма действия триметазида лежит его способность блокировать β -окисление жирных кислот за счет селективной ингибиции длинноцепочной 3-кетоацил КоА-тиолазы в митохондриях ишемизированного миокарда [61]. Подобное вмешательство ведет к уменьшению участия жирных кислот в энергообмене и образовании АТФ и увеличению использования для этих целей глюкозы, что сопровождается уменьшением потребления кислорода; уменьшением образования молочной кислоты и ионов водорода (уменьшение внутриклеточного ацидоза), при отсутствии изменений центральной гемодинамики и коронарного кровотока [65,69]. Это, в итоге, оптимизирует энергетический обмен функционирующего миокарда.

Опубликованные к настоящему времени результа-

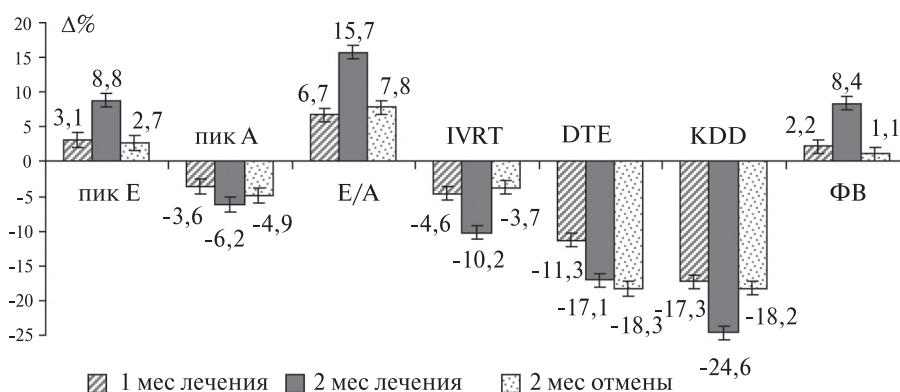


Рис. 2. Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики в покое у больных ХСН с I типом ДД на фоне терапии мексикором

ты нескольких исследований показывают благоприятное влияние триметазидина на процессы ремоделирования ЛЖ и функциональное состояние миокарда при ХСН. Так, в работе С.Н. Терещенко и соавт. [46] изучалось клиническое течение ХСН и сократимость миокарда у больных III-IV функционального класса (ФК) ХСН ишемической этиологии. Включение триметазидина в базисную терапию ХСН (иАПФ, диуретики и дигоксин) привело к достоверному росту ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроля. Аналогичные результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании у больных ХСН, получавших, в дополнение к стандартной терапии, триметазидин или плацебо. Через 6 месяцев лечения в группе триметазидина, по данным радионуклидной ангиографии, отмечался рост фракции выброса (ФВ) левого желудочка на 9 % и ее снижение на 16 % в группе плацебо ($p < 0,018$) [55]. В другом плацебо-контролируемом исследовании у больных ХСН с низкой ФВ левого желудочка ($< 35\%$) 2-месячная терапия триметазидином приводила не только к росту ФВ в покое за счет улучшения локальной сократимости, но и к увеличению ФВ на пике фармакологической нагрузки (по данным стресс-эхокардиографии с добутамином) за счет увеличения числа жизнеспособных сегментов [54].

В то же время, учитывая внутриклеточный механизм действия триметазидина (рис.1), препарат не способен задержать поток жирных кислот в митохондриях и, следовательно, не может предотвратить накопления в митохондриях их активированных форм — ацетил-коэнзима А и ацилкарнитина, которые, в свою очередь, могут служить легким субстратом для ПОЛ [66].

Указанные эффекты косвенно подтверждаются исследованием «EMIP-FR» (1996) где было показано, что триметазидин при парентеральном использовании в лечении острого инфаркта миокарда в виде 48-часовой инфузии по эффективности сравним с плацебо [77].

Сходным механизмом действия обладает другой препарат из группы цитопротекторов — милдронат (рис.1). Он ингибирует биосинтез карнитина — переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны, способствует снижению транспорта жирных кислот в митохондрии и включению механизмов анаэробного гликолиза, что приводит к экономизации потребления кислорода [31,51,59]. У большинства больных, принимавших терапевтические дозы милдроната, наблюдались антиангинальный и анти-

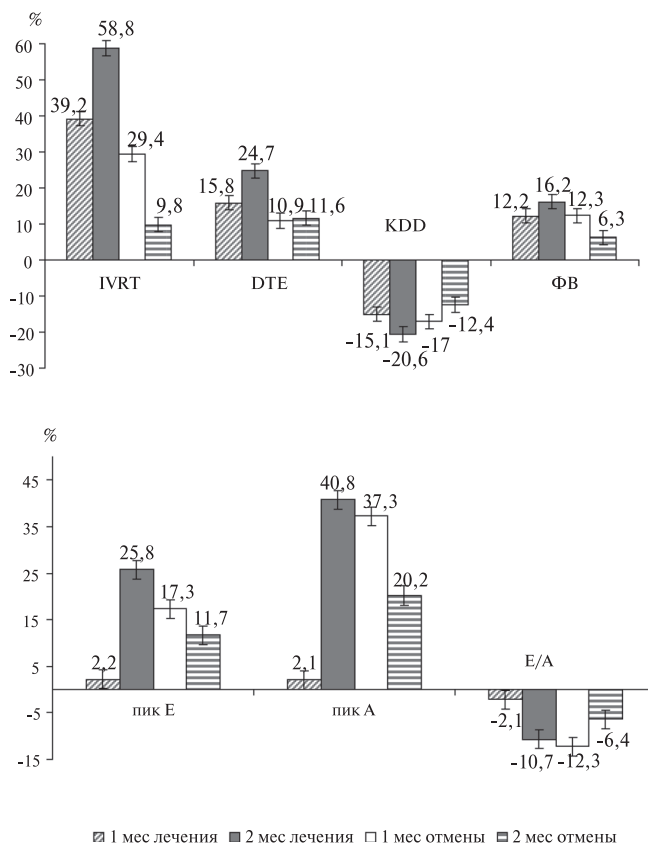


Рис. 3. Изменение величины пика E, пика A и отношения E/A, IVRT, DTE, уровня KDD и ФВ в покое у больных ХСН со II типом ДД на фоне терапии мексикором.

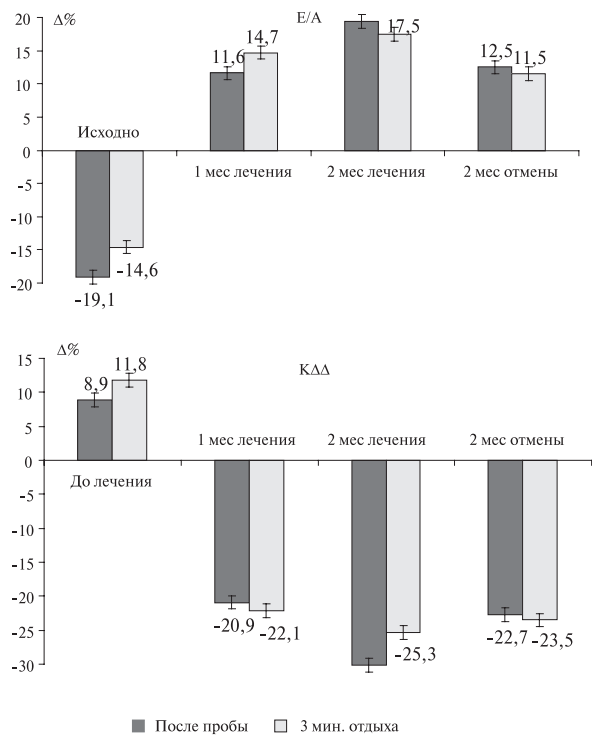


Рис. 4. Изменение отношения Е/А и К/ДД у больных ХСН с I типом ДД при изометрической нагрузке на фоне терапии мексикором

ишемический эффекты, которые проявлялись как уменьшением числа приступов стенокардии и количеством принятого за сутки нитроглицерина, так и повышением толерантности к физической нагрузке [16,25,26].

Однако при восстановлении или улучшении регионарного коронарного кровотока использование милдроната может обуславливать негативное воздействие на энергетический баланс, создавая дефицит субстрата окисления [37,40]. Реализация положительных эффектов препаратов возможна только при умеренной гипоксии, когда степень оксигенации кардиомиоцитов и утилизации свободных жирных кислот снижены лишь частично. При более выраженной гипоксии клетка перестает утилизировать жирные кислоты, что в условиях блокады их транспорта способствует накоплению жирных кислот в кардиомиоцитах. Указанные выше экспериментальные данные пока не получили клинического подтверждения, что может быть обусловлено малым количеством исследований в этой области.

Дальнейший поиск препаратов метаболического действия для лечения ИБС привел к появлению новых миокардиальных цитопротекторов, среди которых особый интерес вызывает новый отечественный кардиоцитопротектор «Мексикор®» (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат).

Фармакодинамика мексикора основана на активации ключевых звеньев цикла Кребса, сукцинатде-

гидрогеназного пути окисления, гликолиза, элементов цитохромной цепи, стимулируя, тем самым, избыточный гликолиз, что в итоге приводит к уменьшению потребления кислорода на выработку единицы АТФ (рис.1). Важной особенностью Мексикора является то, что при улучшении оксигенации миокарда, он не препятствует окислению ЖК на фоне полного использования в энергетической цепи глюкозы. Это выгодно отличает мексикор от других цитопротекторов – в частности, триметазида и милдроната [19,30,49].

Имеется ряд исследований по использованию препарата у больных коронарным атеросклерозом в сочетании с традиционными средствами, для лечения ИБС, гипертонической болезни [8,12,15,35,36,48].

Включение мексикора в базисную терапию стабильной стенокардии приводит к уменьшению частоты приступов стенокардии, снижению потребности в нитроглицерине у больных стенокардией [35,36], нормализации атерогенного липидного фона крови, а также улучшению гликемического профиля при сопутствующем нарушении толерантности к глюкозе или сахарном диабете 2 типа [34,45]. Применение препарата при остром инфаркте миокарда способствует восстановлению функции гибернирующего миокарда и улучшению прогноза реабилитационного периода [8].

Способность мексикора существенно улучшать функциональную способность миокарда в условиях ишемии подтверждается его высокой эффективностью при острой коронарной недостаточности: у больных нестабильной стенокардией препарат ускорял стабилизацию стенокардии, уменьшал суточную частоту, продолжительность периодов ишемии, эпизодов нарушения ритма, а также повышал эффективность нитропрепаратов [41].

Использование мексикора в комплексной терапии больных с кризовым течением гипертонической болезни приводило к сокращению сроков посткризовой стабилизации состояния, уменьшению частоты рецидивирования гипертонических кризов, улучшению суточного профиля АД, что обусловлено позитивным воздействием препарата на вазорегулирующую функцию эндотелия [12,41].

Установлено, что мексикор является перспективным средством совершенствования терапии коронароокклюзионных нарушений ритма сердца, обладающим, помимо собственной антиаритмической активности, способностью значительно уменьшать вероятность кардиальных побочных эффектов основных антиаритмиков (этацизина, нибентана, пропранолола, верапамила) при усилении их фармакологической активности [24].

В настоящее время показано благоприятное влияние мексикора на функциональное состояние мио-

карда при ХСН [42,43,44]. Так, в проведенном нами исследовании, с использованием доплер-эхокардиографии в сочетании с изометрической физической нагрузкой, определением уровня N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в крови у больных ХСН, получены убедительные данные о способности мексикора оптимизировать базисную терапию больных ХСН.

Применение мексикора (300 мг/сут) в течение 2 месяцев у больных ИБС с ХСН IIА ст., II-III ФК на фоне традиционной терапии (иАПФ, селективными β_1 -адреноблокаторами, диуретиками) приводит к повышению физической толерантности больных с I и II типом диастолической дисфункции (ДД) (на 17,8 % и 12,0 % соответственно) и улучшает систолодиастолическую функцию миокарда левого желудочка как в покое, так и при изометрической и динамической физических нагрузках [42,43], что подтверждается улучшением систоло-диастолической функции левого желудочка и скоростных параметров трансмитрального потока – в частности, увеличением отношения пика Е к пику А (Е/А) на 15,7 %, уменьшением времени изоволюмического расслабления (IVRT) на 10 %, времени замедления пика Е (DT_E) – на 17,1 %, снижением конечного диастолического объема (КДД) на 26,6 %, повышением ФВ на 8,4 % при I типе ДД (рис.2) и уменьшением отношения Е/А на 10,7 %, увеличением IVRT и DT_E на 58,1 % и 24,7 % соответственно, снижением КДД на 20,6 %, повышением ФВ на 16,2 % при II типе ($p < 0,05$, рис.3).

Характер позитивных изменений параметров трансмитрального потока на фоне проводимой терапии зависит от типа ДД [2,10], в частности, при исходном I типе ДД позитивным следует считать увеличение отношения пиковых скоростей трансмитральных потоков (Е/А), так как в этом случае улучшение релаксационных свойств миокарда ЛЖ на фоне терапии способствует повышению градиента давления между предсердием и желудочком и поступлению крови в ЛЖ преимущественно в фазу быстрого наполнения. При II типе ДД улучшением диастолических свойств считается уменьшение отношения Е/А за счет возрастания скорости потока медленного наполнения (пика А), так как, в отличие от гипертрофического типа, исходно высокое значение потока быстрого наполнения (пика Е) определяется возросшим давлением в предсердии и малом круге кровообращения, а не улучшением процессов расслабления ЛЖ.

Особый интерес представляет характер изменения параметров внутрисердечной гемодинамики в ответ на изометрическую физическую нагрузку [44]. До лечения мексикором нагрузочные пробы у больных ХСН с I типом ДД приводили к дальнейшему ухудшению систолической и диастолической

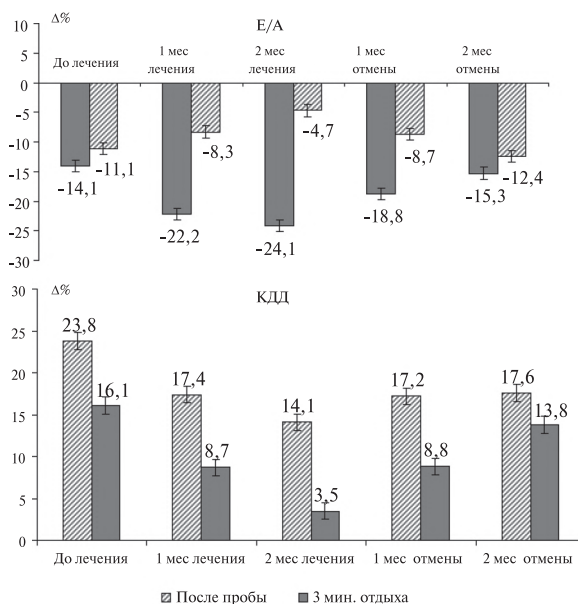


Рис. 5. Изменение отношения Е/А и значения КДД у больных ХСН со II типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на фоне терапии мексикором.

функции, что проявилось достоверным снижением величины пика Е и отношения Е/А, удлинением значений IVRT и DT_E , возрастанием уровня КДД и величины пика А, снижением ФВ. Изменения параметров трансмитрального потока сохранялись на достигнутом уровне и в период восстановления. Сохранение выраженной ДД левого желудочка через 3 минуты после проведения пробы свидетельствует о снижении скорости восстановления диастолической функции левого желудочка и ухудшении его адаптивных возможностей (рис.4).

Подобные изменения ДФ ЛЖ в ответ на физическую нагрузку у больных ХСН были отмечены в ряде работ [2,23], авторы которых считают, что ишемия миокарда существенно изменяет структуру ранней фазы диастолы левого желудочка, что отражается в уменьшении отношения максимальной скорости раннего наполнения левого желудочка к максимальной скорости позднего наполнения трансмитрального потока. Эти изменения обусловлены нарушением процессов энергообмена в миокарде и накоплением в нем предшественников синтеза АТФ, прежде всего, из-за дефицита оксигенации [49]. При физической нагрузке потребность миокарда в кислороде существенно возрастает, что, при существующем ограничении коронарного кровотока, приводит к усугублению диастолической дисфункции левого желудочка [2,5,6].

Лечение мексикором на фоне неизменной терапии иАПФ, β_1 -адреноблокаторами улучшало функциональные возможности сердца и адаптивный потенциал миокарда левого желудочка в ответ на физическую нагрузку [18,39,58,71]. В частности, включение мексикора в лечение ХСН привело к позитивным изменениям параметров трансмитраль-

ного потока в ответ на изометрическую нагрузку. Так, у больных ХСН I типа к концу двухмесячного курса кардиопротективной терапии изометрическая нагрузка приводила к достоверному уменьшению величины времени изоволюмического расслабления IVRT, времени замедления раннего диастолического наполнения DT_E , конечного диастолического давления KDD, увеличению отношения E/A в одинаковой степени как за счет возрастания пика E, так и снижения пика A, увеличению ФВ (рис.4). Через 3 минуты отдыха положительные изменения параметров трансмитрального потока сохранялись на достигнутом уровне, что свидетельствует о возрастании резервных возможностей миокарда левого желудочка. Положительная реакция на физическую нагрузку сохранялась на протяжении 2-х месяцев после отмены мексикора [44].

На момент включения в исследование применение нагрузочных проб у больных ХСН со II типом ДД также приводило к ухудшению систолической и диастолической функции ЛЖ [44], что проявлялось достоверным снижением ФВ, увеличением величины пика A, незначительным уменьшением E/A, сокращением значений IVRT и DT_E , повышением КДД ($p < 0,05$, рис.5). Кроме того, большинство исследуемых параметров, измеренные через 3 минуты отдыха, к исходным значениям не вернулись.

В результате терапии мексикором у больных ХСН со II типом ДД направленность и характер изменений параметров систолической и диастолической функций при изометрической нагрузке не отличались от изменений, полученных до включения в терапию мексикора [44], однако под влиянием кардиопротективной терапии отмечалось достоверно большее повышение значения пика A, снижение отношения E/A, меньшее повышение уровня KDD, степень уменьшения величин IVRT, DT_E и ФВ также была не такой значительной (рис.5). Кроме того, восстановление параметров трансмитрального потока после физической нагрузки наблюдалось только в основной группе, в группе сравнения исследуемые параметры ДФ ЛЖ не достигали исходных величин.

Литература

1. Агеев Ф.Е. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Е. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев // Рус. мед. журн. — 2000. — № 15. — С. 622–26.
2. Алехин М.Н. Допплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка / М.Н. Алехин, В.П. Седов // Терапевт. арх. — 1996. — № 12. — С. 84–88.
3. Алмазов В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебутом ИБС в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова // Кардиология. — 2001. — Т.41, № 5. — С. 26–29.
4. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова; Серия «В помощь практическому врачу». — Киев: 2000. — Вып.2. — 8 с.
5. Башинский С.Е. Диагностическая ценность изучения диастолической функции левого желудочка при проведении стресс-доплер-эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца / С.Е. Башинский, М.А. Осипов // Кардиология. — 1991. — № 9. — С. 28–31.
6. Башинский С.Е. Применение стресс-доплер-эхокардиографии для диагностики ишемической болезни сердца в амбулаторных условиях / С.Е. Башинский, М.А. Осипов // Кардиология. — 1991. — № 11. — С. 26–29.
7. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения) / М.В. Биленко. — М: Медицина, 1989. — 157 с.
8. Бойцов, С.А. Клиническое изучение противоишемического препарата Мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q / С.А. Бойцов, А.А. Фролов, В.Ю. Полумисков // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2004. — № 2. — С. 28–33.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что способность терапии мексикором улучшать систолическую и диастолическую функцию миокарда обусловлена увеличением коронарного резерва как за счет активизации цитохромной цепи и непосредственной стимуляции избыточного гликолиза, так и выраженной антиоксидантной активности препарата.

Нами была проведена оценка изменения уровня Nt-proBNP в крови, как наиболее значимого маркера дисфункции ЛЖ и повышения давления в камерах сердца [64,72,73]. У включенных в исследование больных при обследовании в плазме крови выявлен высокий уровень Nt-proBNP, что свидетельствует о наличии достаточно устойчивой ХСН [67,68,73] и подтверждается характерными клиническими проявлениями болезни. На фоне терапии мексикором отмечено значительное снижение уровня этого пропептида в крови как у больных с I типом, так и со II типом диастолической дисфункции (на 27,5 % и 14,6 % соответственно); изменения уровня Nt-proBNP находятся в тесной корреляционной взаимосвязи с основными параметрами внутрисердечной гемодинамики (E/A, KDD) [44].

Наши исследования подтвердили способность мексикора уменьшать проявления хронического окислительного стресса, сопровождающего течение хронической ИБС [44]. Результаты работы показали, что у больных ХСН при лечении мексикором содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови в большей степени имеется у больных ХСН с I типом диастолической дисфункции (ДК — на 29,5 %, МДА — на 27,6 %), чем со II типом диастолической дисфункции (ДК — на 17,5 %, МДА — на 20,4 %).

Таким образом, приведенные выше результаты исследования об эффективности применения миокардиальных цитопротекторов в дополнение к традиционному лечению больных ИБС с ХСН, в том числе осложненной ишемической дисфункцией и ХСН, свидетельствуют о появлении новой, перспективной стратегии в лечении данной патологии.

9. Бурлакова Е.Б. ПОЛ мембран и природные антиоксиданты. / Е.Б. Бурлакова, Н.Г. Храпова // Успехи мед химии. — 1985. — Т. 54. — № 9. — С. 1540–1559.
10. Ваизов В.Х. Допплер-эхокардиографическое изменение конечного диастолического давления в левом желудочке при “псевдонормализации” диастолического потока наполнения у пациентов с сердечной недостаточностью / В.Х. Ваизов, Н.Н. Федосова // Кардиология. — 2001. — № 9. — С. 34–36.
11. Голиков А.П. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда / А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков, Б.В. Давыдов // Кардиология. — 1989. — № 7. — С. 53–58.
12. Голиков А.П. Мексикор в комплексном лечении и профилактики кризов у больных гипертонической болезнью / А.П. Голиков, М.М. Лукьянов, В.А. Рябинин // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2003. — № 3. — С. 56–59.
13. Голиков А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С. А. Бойцов, В.П. Михин // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 70–74.
14. Голиков А.П. Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии / А.П. Голиков и соавт // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Ч. 2. — № 6. — С. 66–74.
15. Голиков А.П. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // А.П. Голиков и соавт. / Тер. арх. — 2004. — Т. 76. — № 4. — С. 60–65.
16. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Г.М. Голоколенова // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне. — 1991. — Вып. 19. — С. 159–163
17. Гуревич М.А. Проблема сердечной недостаточности на XXIV Европейском конгрессе кардиологов / М.А. Гуревич, С.Р. Мравян // Клиническая медицина. — 2003. — № 8. — С. 72–75.
18. Добротворская Т.Е. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка при застойной сердечной недостаточности / Т.Е. Добротворская, Е.К. Супрун, А.А. Шуков // Кардиология. — 1994. — № 12. — С. 106–112.
19. Дюмаев К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / К.М. Дюмаев, Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. — М: Изд-во ин-та биомедицинской химии РАМН, 1995. — 114 с.
20. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меншикова. — М: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
21. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. — С-Пб.: Питер, 1995. — 304 с.
22. Коган А.Х. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция / А.Х. Коган, А.Н. Кудрин, Л.В. Кактурский // Патофизиология. — 1992. — № 2. — С. 5–15.
23. Корытников К.И. Импульсная доплер-эхокардиография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца. / К.И. Корытников // Кардиология. — 1993. — № 1. — С. 28–31
24. Котляров А.А. Особенности комбинированного применения мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте / А.А. Котляров, Л.Н. Сернов // Рос. кардиологический журн. — 2003. — № 5. — С. 77–82.
25. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: Автореф. дис. канд. мед. наук: (14.00.06) / О.А. Кошельская; Томск. Мед. Академия. — Томск, 1990. — 23 с.
26. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: Дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / О.А. Кошельская. — защищена 1991; 132629. — Томск, 1991. — 263 с.
27. Литвицкий П.Ф. Реперфузия, реоксигенация, гипероксия миокарда / П.Ф. Литвицкий, Е.А. Демуров. // М.: Медицина, 1993. — 310 с.
28. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующим возобновлением коронарного кровотока / П.Ф. Литвицкий // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2002. — № 2. — С.2–12.
29. Лопашук, Г. Препараты с цитопротективным механизмом действия: новый подход к лечению ишемической болезни сердца / Г. Лопашук // Сердце и метаболизм. — 1999. — № 3. — С. 3–8.
30. Лукьянова, Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината / Л.Д. Лукьянова // Хим. фарм. журн. — 1990. — № 8. — С. 8–11.
31. Люсов В.А. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. / Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. — Рига: Зинатне. — 1991. — № 19. — С. 153–158.
32. Меерсон Ф.З. Метаболизм и функция кардиомиоцита: Рук-во по кардиологии / Под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1982. — Т.1. — С. 112–143.
33. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / М.: Медицина, 1984. — 272с.
34. Михин В.П. Комплексное применение антиангинальных, антиоксидантных и гиполипидемических лекарственных средств для коррекции атерогенных нарушений липидного обмена у больных хронической ИБС: дисс. ... докт. мед наук. М., 1997. — 190 с.
35. Михин В.П. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора / В.П. Михин, Т.Ю. Михайлова, А.В. Харченко // Клинические исследования лекарственных средств России. — 2003. — № 2. — С. 23–25.
36. Михин В.П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения / В.П. Михин, Т.Ю. Колонутова, В.Г Шарова // НМЖ. — 2006. — № 5. — С. 137–143.
37. Недошивин А.О. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / А.О. Недошивин, А.Э. Кутузова, Н.Б. Перепеч // Клинич. мед. — 1999. — Т. 77, № 3. — С. 41–43.
38. Новиков, В.П. Инфаркт миокарда: патогенез, фармакотерапия, профилактика / В.П. Новиков. — СПб.: ЛАНЬ, 2000. — 386 с.
39. Орлов Л.Л. Сократительная функция и ишемия миокарда / Л.Л. Орлов, А.М. Шилов, Г.Е. Роейберг. — М.: Медицина, 1987. — С. 122–437.
40. Особенности действия милдроната (дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат) на некоторые параметры красной крови при сердечной недостаточности / А.П. Сисецкий, В.П. Артюх, И.И. Сахарчук и др. // Эксперим. и клинич. фармакол. — 1992. — Т. 55, № 3. — С. 20–21.
41. Полумисков В.Ю. Кардиопротекторы мексикор и эмоксипин при лечении гипертонического криза / В.Ю. Полумисков, А.П. Голиков, В.П. Михин // Рязанский медицинский вестник. — 2004. — № 21. — С.14–18.
42. Савельева, В.В. Влияние мексикора на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью / В.В. Савельева, В.П. Михин, Т.А. Николенко, А.В. Харченко // Курский науч.- практ. вестн. “Человек и его здоровье”. — Курск, 2006. — № 1. — С. 65–72.
43. Савельева В.В. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки у / В.В. Савельева, В.П. Михин, Т.А. Николенко и др. // Нижегородский мед. журн. — Н. Новгород, 2006. — № 5. — С. 143–147.
44. Савельева В.В. Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики, физическую толерантность, уровень липопероксидов и про-натрийуретического пептида в крови больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью на фоне традиционного лечения: Автореферат. дис. ... канд. мед. наук КГМУ. — 2006. — 23 с.
45. Сернов Л.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора / Л.Н. Сернов, Л.Д. Смирнов, Г.И. Шапошникова // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2004. — № 1. — С. 24–28.

46. Терешенко С.Н. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терешенко, О.С. Акимова, И.В. Демидова // Кардиология. – 1999. – № 9. – С. 48–51.
47. Фомин И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН // И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Журн. Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 112–115.
48. Хлебодаров Ф.Е. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Научно-практический журнал “Медицинский вестник МВД”. – 2005. – № 2. – С. 10–15.
49. Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике / А.М. Шилов // Русский мед. журн. – 2004. – Т. 12. – № 2. – С 6–9.
50. Шляхто Е.В. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии / Е.В. Шляхто, М.М. Галагудза, Е.М. Нифонтов // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 4. – С. 148–155.
51. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца? / Н.Ф. Сорока, О.В. Ласкина, А.М. Борис и др. // Респир. – 2000 – № 5. – С. 131–134.
52. Ярема, Н.И. Изменение активности антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью / Н.И. Ярема, Г.Г. Коновалова, В.З. Ланкин // Кардиология. – 1992. – № 3. – С. 46–47.
53. Baynes, J.W. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis / J.W. Baynes, S.R. Thorpe // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 1708–1716.
54. 123 Belardinelli, R. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy / R. Belardinelli, A. Purcaro // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 2164–2170.
55. Brottier, L. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy / L. Brottier, J.L. Barat, C. Combe // Eur. Heart J. – 1990. – № 11. – P. 207–212.
56. Cleland, J.G.F. Epidemiology and Problems with Diagnosis of Heart Failure / J.G.F. Cleland // Prevention of Disease progression Throughout the Cardiovascular Continuum. – 2001. – P. 54–68.
57. De Sousa, E. Subcellular creatine kinase alterations – Implications in heart failure / E. De Sousa, V. Veksler, A. Minajeva // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 68–76.
58. Ferguson, J.D. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina / J.D. Ferguson, O. Ormerod, A.J. Lenox-Smith // Int. J. Clin. Pract. – 2000. – № 54 (6). – P. 360.
59. Hanaki, Y. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction / Y. Hanaki, S. Sugiyama, T. Ozawa // Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 64. – P. 157–160.
60. Iliceto, S. Effect of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) trial / S. Iliceto, D. Scutinio, P. Bruzzi // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – № 26. – P. 380–387.
61. Kantor, P.F. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase / P.F. Kantor, A. Lucien, R. Kozak // Circ. Res. – 2000. – № 86. – P. 580–588.
62. Lai, T. Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium / T. Lai, J.T. Fallon, J. Liu // Cardiovasc. Pathol. – 2000. – V. 9. – P. 323–35.
63. Lankin, V. The enzymatic system in the regulation of free radical lipid peroxidation / V. Lankin // Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects. Amsterdam: IOS Press. – 2003 NATO Science Series. – Vol. 344. – P.8–23.
64. Lerman, A. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction / A. Lerman, R.J. Gibbons, R.J. Rodeheffer // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P.1105–1109.
65. Lopashuk, G.D. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in heart / G.D. Lopashuk, R. Kozak // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1998. – № 30. – P.A112-A113.
66. Lopaschuk, G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated / G.D. Lopaschuk // Coron.Artery Dis. – 2001. – Vol.12. – Suppl.11. – P6–11.
67. Maeda, K. High level of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure / K. Maeda, T. Tsutamato, W. Atsuyuki // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 1593–1597.
68. Maisel, A.S. Utility of Rapid B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction / A.S. Maisel, J. Koon, P. Krishnaswamy // Am. Heart. J. – 2001. – Vol. 141. – P.367–374.
69. Mody, F.V. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography / F.V. Mody, B.N. Singh, I.H. Mohiddin // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. K42-K49.
70. Opie, L.H. Myocardial ischemia-metabolic pathways and implications of increased glycolysis / L.H. Opie // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990. – № 4. – P. 777–90.
71. Pehrsson, S.K. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris / S.K. Pehrsson, I. Ringqvist, S. Ekdahl // Clin. Cardiol. – 2000. – Vol. 23 (10). – P. 767–70.
72. Redfield, M.M. Restoration of renal response to atrial natriuretic factor in experimental low-output heart failure / M.M. Redfield, B.V. Edwards, D.V. Heublein // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 257. – P. R917-R923.
73. Richard, A.M. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular dysfunction and prognosis after myocardial infarction / A.M. Richard, M.G. Nicholas, T.G. Yandle // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 9. – P.1921–1929
74. Rossi, F. Oxidative metabolism of inflammatory cells / F. Rossi, P. Dri, P. Bellavite // Adv. Inflammation. Res. – 1979. – № 1. – P.139 – 155.
75. Sabbah, H.N. Mitochondrial abnormalities in myocardium of dogs with chronic heart failure / H.N. Sabbah, V. Sharov, J.M. Riddle // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1992. – Vol. 24. – P.1333–1347.
76. Taegtmeyer, H. Metabolism – The lost child of cardiology / H. Taegtmeyer // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 1386–1388.
77. The EMIP-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy / The EMIP-FR GROUP // Eur. Heart J. – 2000. – Vol.21. –P.1537–1546.
78. Venture-Clapier, R. Energy metabolism in heart failure / R. Venture-Clapier, A. Garnier, V. Veksler // J. Physiol. – 2003. – Vol. 555. – № 1. – P.1–13.
79. Wolff A.A. for MARISA investigators. MARISA: Monotherapy assessment of ranolazine in stable angina // J Am Coll Cardiol 2000;35 (Suppl A): 408A.

Поступила 23/12 -2008

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

[Михин В.П. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, Савельева В.В. – ассистент кафедры внутренних болезней № 2].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

РОЛЬ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ

Хлебодаров Ф.Е.², Михин В.П.^{1*}

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2¹;
ФГУЗ – Медсанчасть УВД по Курской области², Курск

Резюме

Изучено влияние кардиоцитопротекторов – милдроната и триметазидина – в сочетании с гипотензивной терапией ингибитором ангиотензинпревращающего фермента на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов, функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления, состояние миокарда левого желудочка и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертонией. Показано, что сочетанное применение у больных артериальной гипертонией милдроната и эналаприла, способствует более быстрой нормализации процессов свободнорадикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля артериального давления, улучшает морфо-функциональное состояние миокарда левого желудочка. Использование же триметазидина в сочетании с эналаприлом не приводит к повышению эффективности гипотензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, кардиоцитопротекторы, эналаприл.

Проблема повышения эффективности лечения артериальной гипертонии (АГ) и в XXI веке по-прежнему актуальна. Артериальная гипертензия – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы в России и является ведущим фактором риска сердечно-сосудистой смертности во всем мире [10, 12, 15, 17]. Основной задачей лечения больного АГ является проведение адекватной гипотензивной терапии и достижение целевых уровней артериального давления (АД). Вместе с тем, в Российской Федерации только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них повышенного АД, а лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, причем эффективно лечатся 17,5% женщин и 5,7% мужчин [5, 13]. Низкая эффективность лечения АГ диктует необходимость поиска новых подходов к терапии данного заболевания.

В последнее время в ряде исследований была показана эффективность цитопротекторов в лечении АГ. Цитопротекторы оптимизируют энергетический обмен клеток, в том числе клеток эндотелия сосудистой стенки, и обладают антиоксидантными свойствами, что способствует коррекции эндотелиальной дисфункции, имеющей место при АГ; снижают содержание в тканях и крови продуктов свободнорадикального окисления, оказывающих повреждающее воздействие на клетки эндотелия сосудистой стенки и ускоряющих деградацию эндотелиального оксида азота, обеспечивающего вазодилатацию [1, 2, 6, 7, 8, 9].

Широкое распространение в кардиологической практике получили цитопротекторы – милдронат [3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат] и триметазидин.

Милдронат ингибирует фермент γ -бутиробетаин-гидроксилазу, снижая в клетке концентрацию карнитина, обеспечивающего перенос жирных кислот, что способствует экономии кислорода в условиях ишемии, благодаря активизации гликолиза и увеличению количества γ -бутиробетаина, индуцирующего синтез оксида азота – главного эндотелиального фактора вазодилатации [3, 4].

Триметазидин ингибирует 3-кетоацил-СоА-тиолазу – фермент в цепи β -окисления жирных кислот, подавляя β -окисление жирных кислот и стимулируя катаболизм глюкозы. Вместе с тем, ингибируя окисление в митохондриях жирных кислот, последний не мешает накоплению их в митохондриях [4, 14, 16, 18].

Целью исследования явилось изучение влияния милдроната и триметазидина в сочетании с терапией ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприлом на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), функцию эндотелия, суточный профиль АД, состояние миокарда левого желудочка и внутрисердечную гемодинамику у больных гипертонической болезнью.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе госпиталя ФГУЗ “Медсанчасть УВД Курской области”.

Под наблюдением находилось 60 больных эссенциальной артериальной гипертензией (46 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 39 до 63 лет. Анамнез АГ у лиц, включенных в исследование, составлял 5–18 лет.

Критерии включения в исследование: уровень \geq АД 160/100 мм рт. ст.; наличие поражений органов-

Таблица 1

Изменение параметров ПОЛ у больных артериальной гипертонией на фоне лечения (M±m)

Период	Используемый препарат	ДК (нмоль/л)	МДА (нмоль/л)
До лечения	эналаприл и милдронат	19,83±0,83	16,14±1,01
	эналаприл и триметазидин	19,30±1,18	15,45±1,21
	эналаприл	19,45±2,45	15,71±2,92
1 мес.	эналаприл и милдронат	13,63±0,99***	13,36±1,14****
	эналаприл и триметазидин	15,31±1,11***	13,59±1,14*
	эналаприл	15,62±2,27***	13,88±2,20*
6 мес.	эналаприл и милдронат	12,25±0,95***	12,20±1,17***
	эналаприл и триметазидин	15,21±1,05***	12,97±1,24**
	эналаприл	15,67±2,32***	13,16±2,17**
8 мес.	эналаприл и милдронат	16,28±0,86***	14,83±1,02
	эналаприл и триметазидин	15,30±1,00***	12,76±1,22**
	эналаприл	15,44±2,17***	13,03±2,35**

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

мишеней [11]; отсутствие до начала наблюдения регулярного приема гипотензивных препаратов; добровольное информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Критерии исключения: вторичная (симптоматическая) АГ; инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до начала исследования, наличие стойких функциональных нарушений со стороны нервной системы вследствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения; выраженная недостаточность кровообращения (стадия ПБ и выше, по NYHA); почечная и печеночная недостаточность.

Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на три группы по 20 человек. Критериями рандомизации были возраст и степень тяжести АГ. Во всех группах в течение первых десяти суток проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции уровня АД. С 11-х суток пациентам первой группы назначался милдронат в дозе 250 мг 3 раза в сутки перорально, второй – предуктал

МВ по 35 мг 2 раза в сутки перорально. В третьей группе (контрольной) до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом. На 6-й месяц исследования цитопротекторы отменяли.

До начала лечения, через 1 месяц, через 6 месяцев, через 8 месяцев после начала лечения всем пациентам проводилось исследование содержания в сыворотке крови продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), определялась эндотелий–зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на сонной артерии, выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с определением среднесуточных показателей систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), индекса времени систолического артериального давления (ИВСАД), индекса времени диастолического артериального давления (ИВДАД), индекса площади систолического артериального давления

Таблица 2

Изменение ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и толщины КИМ у больных артериальной гипертонией на фоне лечения (M±m)

Период	Используемый препарат	ЭЗВД (%)	толщина КИМ (мм)
До лечения	эналаприл и милдронат	5,5±1,9	0,96±0,07
	эналаприл и триметазидин	5,4±1,4	0,97±0,03
	эналаприл	5,5±2,0	0,96±0,02
1 мес.	эналаприл и милдронат	12,0±1,80***	0,93±0,06
	эналаприл и триметазидин	9,5±1,4***	0,95±0,03
	эналаприл	9,6±2,0**	0,94±0,02
6 мес.	эналаприл и милдронат	13,2±1,8***	0,81±0,05***
	эналаприл и триметазидин	10,8±1,5***	0,88±0,02***
	эналаприл	10,9±2,1***	0,87±0,02***
8 мес.	эналаприл и милдронат	13,3±1,7***	0,79±0,05***
	эналаприл и триметазидин	11,4±1,3***	0,87±0,02***
	эналаприл	11,1±2,0***	0,86±0,02***

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 3

Изменение параметров суточного профиля АД у больных артериальной гипертензией на фоне лечения (M±m)

Период	Используемый препарат	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	ИВСАД (%)	ИВДАД (%)	ИПСАД (мм рт. ст.)	ИПДАД (мм рт. ст.)
До лечения	эналаприл и милдронат	158,96±5,14	102,37±4,58	89,52±5,55	85,62±8,17	26,94±5,13	18,42±4,10
	эналаприл и триметазидин	159,62±6,43	100,86±3,72	90,99±4,73	86,79±5,65	27,44±6,18	17,97±3,20
	эналаприл	160,8±11,2	101,9±10,9	93,9±10,7	86,0±15,8	28,4±11,4	17,6±10,1
1 мес.	эналаприл и милдронат	135,68±1,90***	89,55±1,91***	56,99±6,02***	64,52±6,51***	6,78±1,41***	6,92±1,23***
	эналаприл и триметазидин	141,43±2,62***	91,84±3,27**	69,66±7,42***	72,57±9,25*	10,60±1,92***	9,80±2,45***
	эналаприл	140,8±5,2***	90,5±10,2**	70,1±15,8***	65,5±29,9*	10,8±3,9***	9,6±7,0**
6 мес.	эналаприл и милдронат	122,10±2,00***	79,42±2,54***	16,73±4,38***	30,20±8,75***	1,25±0,39***	2,21±1,08***
	эналаприл и триметазидин	129,12±2,02***	82,78±3,02***	36,95±8,03***	44,51±11,41***	3,91±1,21***	5,11±2,12***
	эналаприл	129,2±7,6***	84,4±7,4***	37,0±21,4***	50,0±22,1***	4,1±3,0***	4,9±3,5***
8 мес.	эналаприл и милдронат	126,20±1,77***	82,81±2,63***	28,79±5,98***	45,71±9,87***	2,63±0,95***	3,94±1,45***
	эналаприл и триметазидин	128,60±3,35***	84,09±3,41***	32,26±10,44***	43,64±11,65***	3,91±1,58***	4,56±1,99***
	эналаприл	129,2±9,9***	83,6±7,6***	37,5±30,1***	46,6±26,1***	4,4±4,5***	4,2±4,0***

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

(ИПСАД), индекса площади диастолического артериального давления (ИПДАД), проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР), соотношения максимальной скорости потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ).

Полученные данные были подвергнуты обработке стандартными статистическими методами. Данные представлены в виде M±m.

Результаты и обсуждение

До начала лечения изучаемые параметры во всех группах статистически значимо не различались. Изменение содержания продуктов ПОЛ сыворотки крови у обследованных больных представлено в табл.1. Во всех группах к 1 месяцу лечения отмечалось снижение уровня ДК и МДА сыворотки крови. Уровень МДА к 1-му и 6-му месяцу лечения был одинаковым во всех группах. В группе, где применялся эналаприл и милдронат, в большей степени (p<0,01), чем в двух других группах, было выражено снижение концентрации ДК. Так, к 1-му месяцу исследования уровень ДК уменьшился на 31,3%, к 6-му – на 38,2%. У пациентов, принимавших эналаприл и триметазидин, снижение ДК составило 20,7% и 21,2% соответственно, в контрольной группе – 19,7% и 19,5%, соответственно. После отмены милдроната отмечалось увеличение уровня ДК, который к 8-му месяцу наблюдения во всех исследуемых группах не отличался.

Изменение ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией показано в табл. 2. Увеличение

эндотелий – зависимой реакции произошло во всех группах к 1-му месяцу лечения. У больных, получавших эналаприл и триметазидин, изменение ЭЗВД плечевой артерии не отличалось от контрольной группы. У лечившихся эналаприлом и милдронатом уже к 1-му месяцу исследования величина ЭЗВД плечевой артерии была выше, чем в других группах (p<0,05), но после отмены цитопротекторов отмечалось выравнивание названного параметра во всех исследуемых группах.

Толщина КИМ во всех группах уменьшилась к 6-му месяцу исследования. При этом изменение КИМ у больных, получавших эналаприл и триметазидин (9,5%), и у пациентов, получавших монотерапию (9,7%), не отличалось. В группе, где применялись эналаприл и милдронат, изменение КИМ было выражено в большей степени (16,2%), чем в других группах (p<0,01). После отмены милдроната и триметазидина существенных изменений КИМ не произошло.

Снижение среднесуточных показателей уровня АД во всех группах отмечалось к 1-му месяцу лечения. У пациентов, получавших эналаприл и милдронат, уменьшение САД к 1-му месяцу наблюдения (14,6%) было выражено в большей степени (p<0,01), чем в группах, где использовался эналаприл и триметазидин (11,6%) или проводилась монотерапия эналаприлом (12,5%). К 6-му месяцу исследования снижение среднесуточных показателей АД составило: САД – 23,2%, ДАД – 22,4% у больных, принимавших эналаприл и милдронат; 19,1% и 17,9%, соответственно, – у лечившихся эналаприлом и триметазидином, 19,4% и 18,0% – у получавших только эна-

Таблица 4

Динамика некоторых параметров эхокардиографии у больных артериальной гипертонией на фоне лечения (M±m)

Период	Используемый препарат	ИММЛЖ (г/м ²)	ВИВР (мс)	Е/А	ФВ (%)
До лечения	эналаприл и милдронат	155,8±2,5	114,4±1,8	0,98±0,03	62,4±1,8
	эналаприл и триметазидин	156,6±2,6	113,1±1,6	0,98±0,02	62,1±1,5
	эналаприл	156,1±2,8	113,6±1,4	0,97±0,03	62,7±1,8
1 мес.	эналаприл и милдронат	148,6±2,7***	110,4±1,8**	1,18±0,02***	63,3±1,4
	эналаприл и триметазидин	147,7±2,6***	111,1±1,6	1,06±0,02***	62,9±1,4
	эналаприл	147,6±3,0***	111,6±1,4	1,05±0,03**	63,0±1,5
6 мес.	эналаприл и милдронат	129,7±3,0***	96,4±2,4***	1,47±0,03***	66,4±1,0***
	эналаприл и триметазидин	140,3±2,8***	101,5±1,6***	1,20±0,02***	64,0±1,1
	эналаприл	139,5±2,9***	101,7±1,7***	1,21±0,04***	64,7±1,2
8 мес.	эналаприл и милдронат	127,9±2,8***	93,4±2,3***	1,51±0,03***	65,9±1,0**
	эналаприл и триметазидин	137,2±2,7***	98,8±1,8***	1,24±0,02***	64,5±0,9*
	эналаприл	137,3±2,6***	98,6±1,6***	1,24±0,04***	65,2±1,1*

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

лаприл. Таким образом, в группе, где использовался эналаприл и триметазидин, уровни САД и ДАД не отличались от контрольной группы. У пациентов, принимавших эналаприл и милдронат, САД и ДАД были ниже, чем в контроле (p<0,05). После отмены милдроната и триметазидина среднесуточные показатели уровня АД во всех группах выровнялись.

Показатели нагрузки давлением снизились во всех группах к 1-му месяцу терапии. У пациентов, получавших эналаприл и милдронат, уменьшение систолических индексов нагрузки давлением (ИВСАД – 36,3%, ИПСАД – 74,8%) было выражено в большей степени (p<0,05), чем у больных, получавших эналаприл и триметазидин – 23,4% и 61,4%, соответственно или монотерапию эналаприлом – 25,4% и 62,1%, соответственно. К 6-му месяцу наблюдения все среднесуточные показатели нагрузки давлением у лечившихся эналаприлом и милдронатом снизились в большей степени (ИВСАД – 81,3%, ИВДАД – 64,7%, ИПСАД – 95,4%, ИПДАД – 88,0%), чем в двух других группах (у получавших эналаприл и триметазидин: ИВСАД – 59,4%, ИВДАД – 48,7%, ИПСАД – 85,8%, ИПДАД – 71,6%, в контрольной группе: ИВСАД – 60,2%, ИВДАД – 43,5%, ИПСАД – 85,7%, ИПДАД – 76,5%) (p<0,05). Индексы нагрузки давлением у пациентов, принимавших эналаприл и триметазидин, и у больных, лечившихся только эналаприлом, на всех этапах наблюдения не отличались. После отмены кардиопротекторов показатели нагрузки давлением во всех группах выровнялись.

Данные ультразвукового исследования сердца у обследованных больных представлены в табл. 4.

Уменьшение ИММЛЖ выявлялось во всех группах к 1-му месяцу наблюдения. К 6-му месяцу исследования снижение ИММЛЖ было выражено в большей степени (p<0,001) в группе, где применялась комбинированная терапия эналаприлом и милдронатом, – 16,8%. У пациентов, получавших терапию эналаприлом и триметазидином и у больных, лечившихся толь-

ко эналаприлом, снижение ИММЛЖ было одинаковым и составило, соответственно, 10,4% и 10,6%. К 8-му месяцу наблюдения у больных, принимавших эналаприл и милдронат, ИММЛЖ оставался меньше, чем в других группах (p<0,001).

К 1-му месяцу исследования уменьшение ВИВР отмечалось лишь в группе, где применялись эналаприл и милдронат, – 3,5%. К 6-му месяцу наблюдения у больных, получавших эналаприл и милдронат, снижение ВИВР (15,8%) было выражено в большей степени (p<0,001), чем в двух других группах (10,3% – у получавших эналаприл и триметазидин, 10,5% – эналаприл). После отмены милдроната ВИВР в группе оставалось меньше, чем у пациентов, получавших эналаприл и триметазидин или только эналаприл (p<0,001).

Увеличение отношения Е/А отмечалось во всех группах с 1-го месяца лечения. У больных, принимавших эналаприл и милдронат, увеличение показателя составило к 1-му месяцу лечения 20,6%, к 6-му – 49,2%, к 8-му – 53,8%. Менее выраженная динамика данного параметра (p<0,001) отмечалась у пациентов, лечившихся эналаприлом и триметазидином, – 8,2%, 22,9%, 26,5% соответственно, и в контрольной группе – 8,1%, 24,3%, 27,8% соответственно.

Увеличение ФВ к 6-му месяцу терапии отмечалось в группе, где применялись эналаприл и милдронат, – 6,3%. У больных, получавших эналаприл и триметазидин или монотерапию эналаприлом, ФВ возросла лишь к 8-му месяцу лечения (3,9% – в обеих группах).

Таким образом, применение эналаприла, у больных АГ приводит к снижению содержания в крови продуктов ПОЛ, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля АД, позитивно влияет на внутрисердечную гемодинамику, способствует ремоделированию миокарда левого желудочка. Применение в сочетании с эналаприлом кардиопротектора милдроната способствует более эффективному снижению активности процессов свободнорадикаль-

ного окисления, восстановлению нормальной функции эндотелия сосудистой стенки, более выраженной и быстрой коррекции среднесуточных показателей АД, улучшению систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка. Указанные эффекты, вероятно, связаны с позитивным воздействием милдроната на энергетический баланс сосудистого эндотелия и его антиоксидантными свойствами. Коррекция оксидативного стресса и нормализация эндотелиальной функции способствует повышению, на фоне терапии милдронатом, эффективности эналаприла, фармакодинамика которого связана с воздействием на эндотелиальные механизмы регуляции АД. Следует отметить, что влияние сочетанной терапии милдронатом и эналаприлом на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2-х месяцев после отмены цитопротектора.

Литература

1. А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков, С.А. Бойцов и др. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза // ЦЭМПИНФОРМ. – 2002. – № 6(54). – С. 14-23.
2. Зенков Н.К., В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. Окислительный стресс. – М.: Наука, 2001. – 342 с. [17]
3. Калвиньш И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания. Цереброкardiaльная патология – новое в диагностике и лечении/ III Междунар. симпозиум – Судак. – 2001. – С. 3-16.
4. Калвиньш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: ПАО "Grindex", 2001. – 5 с.
5. Фофанова Т.В., Агеев. Ингибиторы АПФ плюс низкие дозы тиазидных диуретиков: идеальная комбинация для лечения артериальной гипертонии // Сердце. – 2004. – №3. – С.99–103.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах – М.: Наука, 1972. – 256 с.
7. Голиков А.П., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Влияние мексидола на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту // Кардиология. – 2002. – №3. – С.25-29.
8. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС // Тер. Архив. – 1996. – №9. – С.37-40.
9. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Михин В.П. и др. Кардиопротекторы мексикор и эмоксипин при лечении ИБС и гипертонического криза // Рязанский медицинский вестник. – 2004. – №21(161). – С.14-18.
10. Оганов Р.Г. Проблема контроля артериальной гипертонии среди населения // Кардиология. – 1994. – №3. С.80-83.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – №2. – С.3-7.
12. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Нефропротективный эффект антигипертензивной терапии: исследование ИРИС // Consilium Medicum. – 2004. – Приложение, выпуск 2. – С.3–7.
13. Boucher F.R., Hearse D.J., Opie L.H. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts // J. Cardiovasc. Pharmacology. – 1994. – N.24. – P. 45-49.
14. Beaghole R., Jackson R. Coronary heart disease mortality, morbidity and risk factors trends in New Zealand // Am. J. Cardiol. – 1985. – N72. – P.29-34.
15. Kay L., Finnelly C., Aussedat J. et al. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function // Am. J. Cardiol. – 1995. – N76. – 45-49.
16. Lichtenstein M.J., Shipley M.J., Rose I. Systolic and diastolic blood pressure as a predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study // BMJ. – 1985. – N291. – P.243-245.
17. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl-Coenzyme A Thiolase // Circ. Res. – 2000. – N8b. – P.580-588.

Abstract

The study investigated the effects of cardiac cytoprotectors – mildronate and trimetazidine, combined with ACE therapy, on lipid peroxidation product levels, endothelial function, circadian blood pressure (BP) profile, left ventricular myocardium, and intracardiac hemodynamics in patients with arterial hypertension (AH). It was demonstrated that in AH patients, the combination of mildronate and enalapril facilitated lipid peroxidation reduction, endothelial function and circadian BP normalization, as well as improvement of left ventricular morphology and function. The combination of trimetazidine and enalapril did not improve the effectiveness of antihypertensive therapy.

Key words: Arterial hypertension, cardiac cytoprotectors, enalapril.

Поступила 21/08 – 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

[Хлебодаров Ф.Е. – врач-кардиолог, Михин В.П. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2].

УДК 615.22:611-018.74:616-092.4

ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛЬДОНИЯ И ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© *Артюшкова Е.В., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Корокин М.В., Гудырев О.С., Белоус А.С.*

Кафедра фармакологии, НИИ экологической медицины
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: eartyushkova@mail.ru

Проведенные исследования показали, что мeldonий (Кардионат[®]) в дозе 80 мг/кг оказывает более выраженное эндотелиопротективное действие по сравнению с триметазидином (Предуктал[®] МВ) в дозе 6 мг/кг на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота, что выражается в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов, снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до уровня интактных животных и увеличении концентрации стабильных метаболитов оксида азота. Комбинация триметазидина с L-аргинином в дозе 200 мг/кг приводила к снижению коэффициента эндотелиальной дисфункции, а также возрастанию нитрат- и нитрит-ионов. Результаты нагрузочных проб выявили предотвращение повышения адренореактивности при введении мeldonия и исчерпания миокардиального резерва на фоне лечения мeldonием и триметазидином. Гистологические исследования показали, что мeldonий и триметазидин способствуют нормализации структуры гломерулярных капилляров. Введение мeldonия предупреждает развитие деструктивных изменений эндотелия сосудов и гипертрофических изменений кардиомиоцитов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксид азота, мeldonий, триметазидин, Кардионат[®], Предуктал[®] МВ.

ENDOTHELIO- AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF MELDONIUM AND TRIMETAZIDINE IN THE MODEL OF L-NAME-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENT

Artyushkova E.V., Pokrovskiy M.V., Artyushkova E.B., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Belous A.S.

Pharmacology Department, SRI of Environmental Medicine of the Kursk State Medical University, Kursk

The carried out researches demonstrated that meldonium (Cardionate[®]) of 80 mg/kg/day dose rendered the more expressed endothelioprotective effect than trimetazidine (Preductal[®] MR) of 6 mg/kg/day dose in the model of L-NAME-induced nitric oxide deficiency. This fact was expressed in predominance of endothelium-dependent vasorelaxation, decrease of the endothelial dysfunction coefficient up to the intact animal level and increase of the stable nitric oxide metabolites concentration. The trimetazidine–L-arginine of 200 mg/kg/day dose combination resulted in the decrease of the endothelial dysfunction coefficient and increase of nitrate and nitrite ions concentration. Overload test results revealed the meldonium-mediated prevention of adrenoreactivity increase and prevention of myocardial reserve exhaustion after treatment with meldonium and trimetazidine. Histological analysis indicated that both meldonium and trimetazidine promoted normalization of glomerular capillary structure. Meldonium application prevented the development of destructive changes in vessel endothelium and cardiomyocyte's hypertrophy.

Keywords: endothelial dysfunction, nitric oxide, meldonium, trimetazidine, Cardionate[®], Preductal[®] MR.

Эндотелиальная дисфункция – первое звено в патофизиологии сердечно-сосудистого континуума, в основе которой лежит снижение синтеза оксида азота (NO), что обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), снижением доступности запасов L-аргинина для eNOS, ускоренным метаболизмом оксида азота (при повышенном образовании свободных радикалов) [2].

Эндотелиальная дисфункция остается одним из наиболее изучаемых факторов сердечно-сосудистых катастроф и в то же время наименее исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины [8]. В этой связи большой практический интерес представляет поиск наиболее оптимальных фармакологических агентов, способных, наряду с кардиопротективным эффектом, уменьшать выраженность и по возможности

способствовать обратному развитию эндотелиальной дисфункции.

Известно, что ряд интервенций эффективен при эндотелиальной дисфункции: это и терапия антигипертензивными препаратами (ингибиторы АПФ, антагонисты медленных кальциевых каналов, блокаторы АТ1-рецепторов), антагонистами рецепторов к эндотелину-1, статинами и вспомогательное лечение в виде L-аргинина и тетрагидробиоптерина (субстратов для образования оксида азота), эстроген-заместительная терапия, витамин С и др. [2, 5, 12].

Кроме того, известны научные факты, подтверждающие, что используемые в настоящее время цитопротекторы метаболического действия (триметазидин, мeldonий) не только блокируют бета-окисление жирных кислот в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисле-

ние глюкозы, но и оказывают влияние на индукцию биосинтеза оксида азота за счет увеличения количества гамма-бутиробетаина, а также способности противостоять окислительному стрессу [10, 13].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов мельдония и триметазида в условиях моделирования L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 70 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 180-220 г.

С целью моделирования эндотелиальной дисфункции вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME – неселективный блокатор NO-синтазы) [7].

Исследуемый препарат мельдоний (Кардионат®, производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) вводили в дозе 80 мг/кг; триметазидин (Предуктал® МВ, производства «Фармацевтическое предприятие АНФАРМ А.О.», Польша) – в дозе 6 мг/кг; L-аргинин (производства Ajinomoto Co. INC, Japan) – в дозе 200 мг/кг в течение 7 дней внутривенно, через 30 минут после внутривенного введения L-NAME. Комбинированное использование Кардионата® и Предуктала® МВ с L-аргинином в указанных дозах проводилось по вышеописанному протоколу.

Эндотелийзависимая (ЭЗР) и эндотелийнезависимая (ЭНЗР) сосудистые реакции оценивались посредством проведения функциональных сосудистых проб с внутривенным введением ацетилхолина (40 мкг/кг) [11] и нитропруссид натрия (30 мкг/кг) [3]. Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами и их комбинациями с L-аргинином оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [7].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности: проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида 1,10-5 моль/л, из расчёта 0,1 мл на 100 г), нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 сек) [4].

С целью оценки биохимических маркёров эндотелиальной дисфункции была использована

модификация метода определения стабильных метаболитов оксида азота, позволяющая после депротеинизации сыворотки крови проводить одноэтапное количественное определение суммарных нитратов и нитритов [6]. Уровень метаболитов оксида азота (то есть суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NOx) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса.

Для морфологического подтверждения развития моделируемых патологических процессов и комплексной оценки эффективности препаратов и их комбинаций с L-аргинином проводилось гистологическое исследование сердца [1] и почек.

Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ежедневное в течение 7 суток внутривенное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг привело к стойкому повышению АД до значений САД 169,4±6,3 мм рт.ст. и ДАД 131,4±5,0 мм рт.ст. по сравнению с группой интактных животных, где САД 137,7±3,7 мм рт.ст. и ДАД 101,9±4,3 мм рт.ст.

В ходе эксперимента получено, что мельдоний в дозе 80 мг/кг, триметазидин в дозе 6 мг/кг не предотвращали развития выраженной гипертензии, и значения САД и ДАД составляли соответственно: САД 165,0±6,2 мм рт.ст., ДАД 133,3±4,9 мм рт.ст. и САД 162,6±4,5 мм рт.ст., ДАД 132,3±4,1 мм рт.ст. В то время как введение L-аргинина в дозе 200 мг/кг и его комбинации с мельдонием и триметазидином приводило к снижению артериального давления у крыс: САД 155,2±3,1 мм рт.ст., ДАД 123,6±4,5 мм рт.ст., САД 147,8±6,5 мм рт.ст., ДАД 121,8±4,7 мм рт.ст. и САД 152,7±1,4 мм рт.ст., ДАД 123,3±1,4 мм рт.ст. соответственно.

Результаты проведения функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME-индуцированной патологией на фоне лечения исследуемыми препаратами позволили установить, что мельдоний, L-аргинин, комбинации мельдония и триметазида с L-аргинином достоверно снижали КЭД по сравнению с группой животных, не получавших лечения. Достоверных отличий в снижении КЭД у животных на фоне введения триметазида не наблюдалось (табл. 1).

При переводе животных на управляемое дыхание обнаружено, что исходные показатели со-

Таблица 1

Влияние мельдония, триметазида и их комбинаций с L-аргинином на коэффициент эндотелиальной дисфункции и исходные показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота ($M \pm m$, $n=10$)

Серия	КЭД, усл. ед.	ЛЖД, мм рт.ст.	+dp/dtmax мм рт.ст./с	-dp/dtmax мм рт.ст./с	ЧСС, мм рт.ст.
Интактные	1,1±0,1	108,6±4,3	6208±703	-3974±391	390±17
Получавшие L-NAME	4,9±0,6 x	167,8±5,6 x	9582±320 x	-5577±216 x	383±10
Получавшие L-NAME + мельдоний (80 мг/кг)	1,3±0,1 y	154,6±10,8	9393±398	-5367±245	402±15
Получавшие L-NAME + мельдоний (80 мг/кг) + L-аргинин (200 мг/кг)	1,4±0,2 y	134,6±9,8 y	6095±552 y	-4234±436 y	347±11
Получавшие L-NAME + триметазидин (6 мг/кг)	4,2±0,6	129,4±9,4 y	6591±751 y	-3856±568 y	341±15
Получавшие L-NAME + триметазидин (6 мг/кг) + L-аргинин (200 мг/кг)	2,5±0,2 y	125,8±10,0 y	6248±789 y	-4077±501 y	345±19
Получавшие L-NAME + L-аргинин (200 мг/кг)	2,5±0,1 y	127,9±11,5 y	6038±655 y	-4443±511 y	341±15

Примечание: x - при $p < 0,05$ в сравнении с интактными, y - при $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME, КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции, ЛЖД – левожелудочковое давление, +dp/dtmax - максимальная скорость нарастания левожелудочкового давления, dp/dtmax - максимальная скорость снижения левожелудочкового давления.

сократимости левого желудочка у животных, получавших мельдоний на фоне введения L-NAME, достоверно не отличались от таковых в контрольной группе, в то время как введение триметазида, L-аргинина и комбинаций мельдония и триметазида с L-аргинином приводило к снижению показателей сократимости левого желудочка сердца крыс при моделировании патологии (табл. 1).

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота проводились нагрузочные пробы (табл. 2).

При проведении пробы на адренореактивность в контрольной группе животных имело место достоверное повышение значений левожелудочкового давления (ЛЖД), которое снижалось в результате введения экспериментальным животным мельдония в дозе 80 мг/кг и L-аргинина в дозе 200 мг/кг, что свидетельствует о предотвращении повышения адренореактивности, вызванное L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (табл. 2).

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением было получено, что миокардиальный резерв на 25 секунде проведения пробы у интактных животных составил 83,6±4,6% от величины 5 секунды, принятой за 100%, а у животных с

L-NAME патологией – 66,0±2,5%. В ходе выполнения работы выявлено, что все исследуемые препараты и их комбинации с L-аргинином предотвращали падение сократимости с 5 на 25 секунду пережатия аорты, при этом L-аргинин в дозе

200 мг/кг и триметазидин в дозе 6 мг/кг и их комбинация демонстрировали наилучшие результаты (табл. 2).

Подтверждением наблюдаемой тенденции при проведении функциональных сосудистых проб, отражающих развитие L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, явились результаты биохимических исследований. Так, суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов (NOx) у интактных животных составила 114,1±4,1 мкМоль, у животных, получавших L-NAME, этот показатель был на уровне 61,2±3,6 мкМоль. Концентрация стабильных метаболитов NO заметно увеличивалась при введении мельдония (105,4±8,9 мкМоль), L-аргинина (115,1±8,3 мкМоль) и комбинаций мельдония и триметазида с L-аргинином (118,5±9,1 мкМоль и 110,9±11,2 мкМоль соответственно) по сравнению с группой животных, не получавших лечения. Достоверных отличий в повышении суммарной концентрации нитрат и нитрит-ионов на фоне

лечения триметазидином не наблюдалось (67,3±7,8 мкМоль).

Таблица 2

Влияние мельдония, триметазидина и их комбинаций с L-аргинином на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования дефицита оксида азота (M±m, n=10)

Серия	Адренореактивность (ЛЖД, мм рт.ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные животные	199,2±8,3	83,6±4,6
L-NAME	247,3±4,8 x	66,0±2,5 x
L-NAME + мельдоний (80 мг/кг)	221,4±6,7 y	79,6±3,4 y
L-NAME + мельдоний (80 мг/кг) + L-аргинин (200 мг/кг)	245,7±13,0	75,4±3,8 y
L-NAME + триметазидин (6 мг/кг)	266,2±8,9	94,0±4,2 y
L-NAME + триметазидин (6 мг/кг) + L-аргинин (200 мг/кг)	255,9±12,8	84,2±6,4 y
L-NAME + L-аргинин (200 мг/кг)	201,6±11,2 y	84,3±3,4 y

Примечание: x - при p<0,05 в сравнении с интактными, y - при p<0,05 в сравнении с L-NAME, ЛЖД – левожелудочковое давление.

Учитывая, что проба на нагрузку сопротивлением направлена на выявление инотропного резерва, анализ полученных результатов проводился в сопоставлении с данными морфологических исследований. Моделирование артериальной гипертензии посредством введения L-NAME приводило к выраженным изменениям капилляров и мелких артерий в почках и миокарде. В почках происходило утолщение базальных мембран капилляров клубочков, что свидетельствует о развившейся мембранозной гломерулопатии. Другим признаком повышенного артериального давления является гипертрофия стенок внутриорганных артерий почек и сердца, толщина которых в некоторых случаях достигала 25-30 мкм, что существенно отличалось от 8-12 мкм в группе интактных животных. Нередко при этом эндотелий гипертрофированных сосудов претерпевал морфологические изменения, свидетельствующие о развитии эндотелиальной дисфункции: отек эндотелия и его пикноз.

В ходе выполнения эксперимента, в сердцах животных контрольной группы была обнаружена гипертрофия кардиомиоцитов левого желудочка до 12,0±0,6 мкм и увеличение размеров ядер по сравнению с интактными животными, у которых диаметр кардиомиоцитов был на уровне 8,3±0,4 мкм. Также нами выявлены субэндокардиальные некротические изменения кардиомиоцитов (у четырех крыс) и очаги формирующегося склероза на месте погибших кардиомиоцитов.

Введение исследуемых препаратов и их комбинаций повлияло на морфологические изменения почек и сердца у крыс с экспериментальной артериальной гипертензией. Так, на фоне введения триметазидина в почках почти полностью исчезли признаки мембранозной гломерулопатии и капилляры клубочков выглядели в большинстве случаев так же, как и у интактных крыс. Однако

стенки мелких артерий, как правило, оказывались гипертрофированными (толщина стенок 18-25 мкм), а их эндотелий нередко был пикнотизирован и частично слущивался. Диаметр кардиомиоцитов левого желудочка был близок к такому у крыс с артериальной гипертензией и составлял 11,1±0,5 мкм (p>0,05), что свидетельствует о сохранении гипертрофических изменений миокарда. В то же время важно отметить, что некротические изменения миокарда были выявлены лишь у одной крысы из 10, при этом они выражались в наличии единичных и очень небольших очажках репарируемого некроза.

Проведенные гистологические исследования показали, что мельдоний и L-аргинин оказывали более широкий спектр протективных эффектов, а именно нормализацию структуры гломерулярных капилляров, отсутствие деструктивных изменений эндотелия сосудов и признаков гипертрофии их стенок (7-15 мкм на фоне лечения мельдонием и 8-14 мкм – L-аргинином), отсутствие гипертрофических изменений кардиомиоцитов (9,4±0,3 мкм и 9,3±0,3 мкм соответственно).

Дальнейшие исследования также продемонстрировали преимущества комбинаций триметазидина и мельдония с L-аргинином при моделировании дефицита оксида азота по сравнению с контрольной группой животных, что выражалось в предотвращении развития мембранозной гломерулопатии, отсутствии негативных изменений эндотелия внутриорганных артерий в виде отека и пикноза эндотелиоцитов. Одновременно благоприятная картина морфологических изменений под влиянием комбинированного лечения обнаруживалась в отношении уменьшения гипертрофических изменений стенок сосудов (11-15 мкм на фоне лечения комбинацией триметазидина и L-аргинина, 7-13 мкм – комбинацией мельдония и L-аргинина) и уменьшения диаметра кардиомио-

цитов ($10,3 \pm 0,4$ мкм и $9,0 \pm 0,4$ мкм соответственно).

В настоящее время не существует препаратов для специфической коррекции эндотелиальной дисфункции, поэтому большую ценность представляют данные о плейотропных свойствах лекарственных средств, относящихся к цитопротекторам метаболического действия, в качестве дополнения к существующим методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний и создания на их основе нового класса препаратов – эндотелиотропных аддитивов.

Большинство используемых в настоящее время цитопротекторов метаболического действия, таких как мельдоний (кардионат®), производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства») и триметазидин (предуктал® МВ, производства «Фармацевтическое предприятие АНФАРМ А.О., Польша»), разными путями блокируют бета-окисление жирных кислот в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы. Однако мельдоний имеет свои специфичные черты – он индуцирует биосинтез оксида азота в эндотелии кровеносных сосудов, уменьшая тем самым сопротивление периферических кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов, увеличивая эластичность мембран эритроцитов, а также улучшает действие ферментов, обеспечивающих перенос макроэргических соединений и ионов [13].

Мельдоний обладает способностью обратимо ингибировать активность гамма-бутиробетаингидроксилазы, вследствие чего уменьшается количество карнитина и возрастает уровень гамма-бутиробетаина (ГББ) в клетке. Последний в свою очередь вызывает индукцию оксида азота, который является, в том числе, и медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы, универсальным регуляторным фактором процесса срочной и долговременной адаптации при адекватной стресс-реакции [13].

Накопленные к настоящему времени сведения о механизме действия мельдония и его вкладе в NO-эргическую систему подтвердились результатами наших исследований. Полученные данные свидетельствуют о защитном действии препарата, с одной стороны, выражающемся в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до уровня интактных животных, с другой – в достоверном повышении концентрации стабильных метаболитов NO по сравнению с группой с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота. Возможно, данный факт обусловлен тем, что мельдоний способствует появлению физиологически регулируемого количества оксида азота, позволяющего организму самому осуществить необходимый для него уровень защиты в

отношении свободных радикалов и тем самым максимально увеличить биодоступность и продукцию оксида азота.

По совокупности функциональных и морфологических показателей также подтверждено кардиопротективное действие исследуемых препаратов: введение мельдония, комбинаций мельдония и триметазидина с L-аргинином приводило к ограничению увеличения диаметра кардиомиоцитов, введение мельдония и триметазидина, а также их комбинаций с L-аргинином способствовало предотвращению истощения миокардиального резерва и отсутствию некротических изменений в миокарде на фоне моделирования дефицита оксида азота в эксперименте.

Фармакологический эффект триметазидина в данном случае может быть связан не только с его способностью переключать энергетический метаболизм миокарда с окисления жирных кислот на окисление глюкозы за счет ингибирования ацетил-КоА-ацилтрансферазы (ключевого фермента окисления жирных кислот в митохондриях), но и с его антиоксидантными свойствами, сопровождающимися снижением малонового диальдегида и ростом антиоксидантных субстратов (глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы мембран эритроцитов) [9].

В ходе выполнения эксперимента было обнаружено, что триметазидин обладал еще одним важным плейотропным свойством – эндотелиопротективным эффектом, но менее выраженным по сравнению с мельдонием. Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке биохимических показателей: концентрация стабильных метаболитов NO на фоне монотерапии триметазидином достоверно не отличалась от группы нелеченых животных, тогда как на фоне лечения комбинацией триметазидина с L-аргинином концентрация нитрат- и нитрит-ионов существенно увеличивалась и приближалась к значениям интактных животных.

Отмеченный эффект комбинации триметазидина с L-аргинином на функцию эндотелия в определенной степени связан со способностью препарата влиять на метаболизм оксида азота. Уменьшение количества свободных радикалов под воздействием триметазидина, известного своими антиоксидантными свойствами, вероятно, может способствовать увеличению биодоступности оксида азота и регуляции (экспрессии) активности эндотелиальной NO-синтазы [10].

Сочетанное применение триметазидина с L-аргинином (эндогенным субстратом для синтеза оксида азота) в наших исследованиях впервые показало выраженное эндотелио- и кардиопротективное действие, выражающееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции,

предотвращении истощения миокардиального резерва, увеличении концентрации стабильных метаболитов NO и препятствии гипертрофическим изменениям стенок сосудов и кардиомиоцитов.

Таким образом, изучение плеотропных свойств цитопротекторов метаболического действия мельдония, триметазидина и их комбинаций с L-аргинином, способствующих реверсии эндотелиальной дисфункции, позволило раскрыть перспективу их использования в качестве дополнения к существующим методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. – М.: РМАПО, 1994. – 512 с.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал – 2001. – № 3 – С. 9–14.
3. Галаган М.Е., Широколова А.В., Ванин А.Ф. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37. – № 1. – С. 67–70.
4. Гурбанов К.К., Ковалев Г.В., Паперно А.А. Сравнительная оценка антиишемического действия верапамила на разных моделях ишемии миокарда // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т. 54. – № 4. – С. 21–23.
5. Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза // Практическая ангиология. – 2009. – № 7 (26). – С. 35–36.
6. Метельская В.А. Возможности лабораторной оценки NO-продуцирующей функции эндотелия // Клинич. и лаб. диагностика. – 2004. – № 9. – С. 86.
7. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте // Рос. журн. иммунологии. – 2006. – Т. 96. – С. 60–61.
8. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артер. гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315–319.
9. Bayram E., Atalay C., Kocatürk H., Yücel O. Effects of trimetazidine on lipid peroxidation, antioxidant enzyme activities and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with chronic cor pulmonale // J. Int. Med. Res. – 2005. – Vol. 33, N 6. – P. 612–619.
10. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // Europ. Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 9. – P. 1102–1108.
11. Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z. et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 588–593.
12. Ruilope L., Redón J., Schmieder R. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from The ONTARGET Trial Programme // Vasc. Health Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, N 1. – P. 1–9.
13. Sjakste N., Kleschyov A.L., Boucher J.L. et al. Endothelium- and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 495. – P. 67–73.

МЕСТО P-FOX-ИНГИБИТОРОВ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ – В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Стаценко М.Е.*, Туркина С.В., Толстов С.Н.¹

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; ¹Саратовский государственный медицинский институт Росздрава. Саратов, Россия

Рост числа больных сахарным диабетом 2 типа (СД) в последние десятилетия неоспорим [1], несмотря на усилия, предпринимаемые для профилактики развития и разработки новых лекарственных средств для лечения этого инвалидизирующего заболевания. Проведено достаточно большое количество исследований, свидетельствующих о формировании высокого риска развития осложнений и сердечно-сосудистых событий при СД [2, 3]. Изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные СД, наблюдаются у 90-100% больных [4]. Столь частое и агрессивное развитие кардиальной патологии у пациентов СД опосредовано не только и не столько гипергликемией, имеющей место у этих больных, сколько каскадом опосредованных ею метаболических нарушений, ухудшающих состояние как коронарных артерий, так и миокарда, способствующих развитию специфических для СД микро- и макроангиопатий, инсулинорезистентности на уровне миокарда, а также диабетической автономной кардиальной нейропатии. Возникающее при этом поражение сердца при СД неоднозначно: выделяют следующие формы поражения сердца – **диабетическую кардиомиопатию (ДК)**, основным патогенетическим фактором которой считают метаболические нарушения в сердечной мышце (у больных с СД 2 типа даже начальные стадии нарушения гликемического профиля могут влиять на метаболизм миокарда и предрасполагать к возникновению диабетической кардиомиопатии [5] и **ишемическую болезнь сердца**, главной причиной развития которой является атеросклероз коронарных сосудов. К сожалению, у преобладающей группы пациентов СД встречается сочетание этих двух форм поражения сердца. По нашему мнению, это связано с едиными механизмами формирования как ДК, так и ИБС у больных СД. Какие же факторы столь агрессивно формируют изменения на уровне сосудов, самого сердца, нервной системы? Безусловно, это связано с тем, что при СД присутствуют как общие (возраст, мено- и андропауза, курение, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, дислипидемия, гиподинамия, алкоголизм), так и специфические факторы – гипергликемия [6], гиперинсулинемия [7], инсулинорезистентность [8], способствующие развитию сердечно-сосудистых осложнений. Крупное клиническое исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) позволило определить наиболее значимые факторы риска возникновения ишемической болез-

ни сердца и ее осложнений у больных СД типа 2. К ним относятся (в порядке убывания значимости) повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышение артериального давления (АД), курение, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня гликозилированного гемоглобина [9]. Безусловно, дополнительный вклад в формирование ишемических изменений у больных СД вносят эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и гемостаза [10-14]. Как же эти факторы влияют на развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД?

Влияние повышения уровня глюкозы в крови на риск развития ИБС обнаружено во многих длительных проспективных исследованиях. Было замечено, что у лиц с высоким уровнем тощаковой и постнагрузочной глюкозы отмечается достоверно более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [15,16]. Убедительные эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании достоверной связи между уровнем гликозилированного гемоглобина A1c (этот показатель отражает средний уровень глюкозы за последние 3 мес) и риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [17]. При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 10% [18]. К сожалению, даже “жесткий” контроль гликемии – самого специфического фактора риска (многочисленные многоцентровые исследования показали, что смертность больных СД прямо коррелирует с уровнем постпрандиальной гликемии. Постпрандиальная гипергликемия более 8-9 ммоль/л повышает риск сердечно-сосудистой смерти более чем в два раза [19, 20]) и не гарантирует отсутствие поздних осложнений СД-микро- и макроангиопатий [21]. Более того, в 2007 г. досрочно было прекращено исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором было отмечено повышение риска сердечно-сосудистой летальности в группе интенсивного контроля гликемии с достижением уровня гликозилированного гемоглобина менее 6,5% [22].

Гиперинсулинемия индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активизацию свертывающей системы

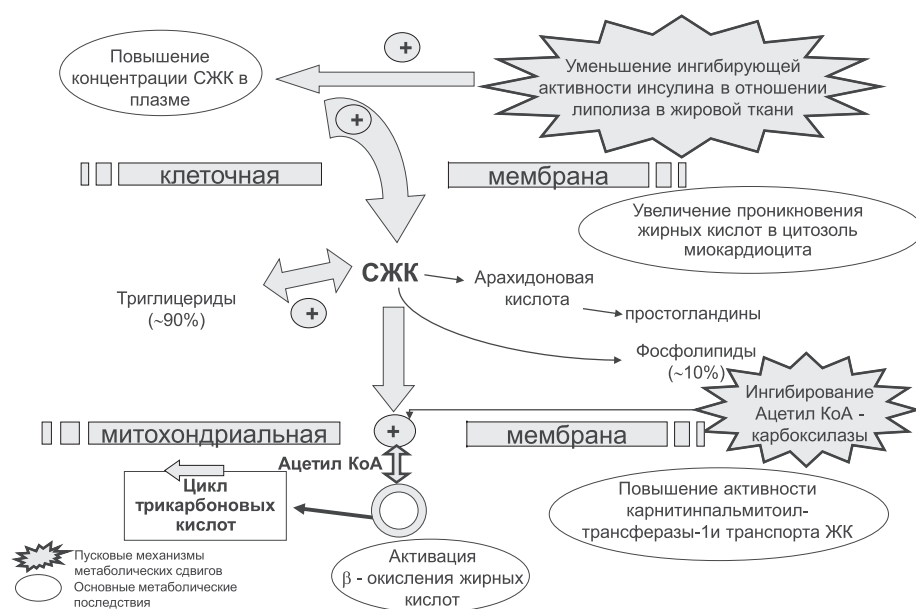


Рис. 1. Механизмы усиления окисления жирных кислот при сахарном диабете.

крови, повышение концентрации липидов низкой плотности. Инсулин у здорового человека опосредованно, через синтез NO, вызывает антиатерогенное расширение сосудов и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток. При СД этот процесс блокируется, что способствует атерогенезу [23]. Кроме того, показана роль гиперинсулинемии в формировании диабетической кардиомиопатии [24].

Инсулинорезистентность сочетается с атерогенным профилем липидов, нарушением фибринолиза, абдоминальным ожирением. На одну условную единицу инсулинорезистентности приходится утолщение сонной артерии на 30 микрон. Атеросклеротические бляшки у СД своеобразны. Кроме липидного ядра, атеросклеротические бляшки содержат повышенное количество Т-лимфоцитов, пенистых клеток и имеют очень нестабильную фиброзную оболочку, поскольку коллаген и эластин, идущие на ее построение, не имеют тех качеств, которые имеются у людей без СД. Такие бляшки быстро деформируются, распадаются, “взрываются”, что приводит к тромбозам, внезапной смерти больных [23]. Более того, даже в отсутствие атеросклеротических изменений, инсулинорезистентность опосредует развитие специфической “инсулинорезистентной” кардиомиопатии у больных СД [24–26].

Сдвиги липидного обмена, сохраняющиеся у больных СД даже после коррекции уровня глюкозы в крови, настолько характерны, что получили название “диабетической дислипидемии”. По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания в США, 69% больных диабетом имеют нарушения липидного обмена [27]. Для СД 2 типа характерны как количественные (повышение уровня триглицеридов – ТГ), снижение ХС ЛПВП, так и качествен-

ные изменения липидограммы (характерны мелкие плотные частицы ЛПНП с повышенной атерогенностью, которые значительно легче, по сравнению с липопротеидами большего размера, подвергаются процессам окисления [28]. Окисленные липопротеиды играют важную патогенетическую роль в непосредственном повреждении эндотелиальных клеток, превращении циркулирующих моноцитов в пенистые клетки, стимулируют образование вазоконстрикторного фактора – эндотелина-1, угнетают местное образование эндотелием оксида азота, являющегося мощным естественным фактором расслабления сосудов [29, 30].

Особую роль в развитии сердечно – сосудистых событий у больных СД играет присущая ему гипертриглицеридемия, отрицательная роль которой была продемонстрирована в отношении формирования ишемического поражения сердца [31], возникновения диастолической дисфункции сердца [32], поражении нервных волокон у больных СД [33], развитии автономной кардиальной нейропатии [34].

Выраженность диабетической дислипидемии, в первую очередь гипертриглицеридемии, у больных сахарным диабетом типа 2 достоверно связана с уровнем имеющейся у них гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [24]. С другой стороны, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, вне зависимости от нарушений липидного обмена, являются независимыми факторами риска развития ИБС [24, 35].

Высокий уровень ТГ ассоциирован с повышением содержания свободных жирных кислот (СЖК) как в плазме, так и миокарде больных СД и нарушением их метаболизма [36] (рис. 1).

Отрицательная роль СЖК в формировании поражения сердца у больных СД многогранна. Недостаток

инсулина и состояние инсулинорезистентности, характерные для СД 2 типа, влияют на функцию сердца путем снижения транспорта глюкозы и окисления углеводов, повышения использования свободных жирных кислот (СЖК) [37]. Угнетение липогенетического действия инсулина способствует повышению содержания СЖК в плазме крови и их поступление в кардиомиоциты. Избыток СЖК на уровне митохондрий кардиомиоцитов приводит к преобладанию процессов β -окисления СЖК, накоплению пирувата и лактата в цитоплазме, что приводит к угнетению окислительного фосфорилирования глюкозы и снижению количества АТФ, получаемой в процессе гликолиза [38, 39]. Важное значение имеет также накопление в миокарде промежуточных продуктов β -окисления СЖК: ацил – КОА, ацилкарнитина, свободных радикалов, арахидоната и простагландина E_2 . Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке кардиомиоцитов Ca^{2+} . Как следствие, происходит снижение сократительной активности сердечной мышцы, развитие диастолической дисфункции, присущей диабетической кардиопатии [40], возникает риск развития аритмии [41]. Ацил-карнитин и ацил-СоА блокируют не только Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума и, следовательно, кальциевый насос, но и Na^+ , K^+ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), аденин – нуклеотидтранслоказу и АТФ – насос [42].

Избыток СЖК опосредует прогрессирование инсулинорезистентности многих тканей, мышечной, в том числе миокардиальной [42], печеночной, адипозной, а также эндотелиальных клеток [43], способствует прогрессированию ишемических изменений в миокарде [44], в том числе изменений, связанных с нарушением бета-окисления СЖК в миокарде [42, 45-47].

Внутрисердечное накопление ТГ, СЖК и их метаболитов характеризуется формированием в широком смысле слова “кардиальной липотоксичности” [42, 47-51], которая манифестируется гипертрофией кардиомиоцитов, миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков [52], интерстициальным склерозом, появлением жировой ткани в интерстиции и нарушениями микроциркуляторного русла, формированием зон интерстициального склероза с разобщенными кардиомиоцитами (КМЦ) со сниженным диаметром и дегенеративными изменениями. В разобщенных КМЦ обнаруживаются признаки “гибернации”, дедифференцировки и апоптотической дегенерации, апоптозу также подвергаются нервные проводники [53]. Таким образом, нарушения метаболических процессов, возникаю-

щие при сахарном диабете 2 типа, во многом напоминают таковые в ишемизированном миокарде: активизируются кислород – затратные механизмы производства энергии, подавляется гликолиз, отмечается накопление ТГ в цитозоле клетки, накапливаются продукты обмена СЖК, что ведет к резкому снижению жизнеспособности миокарда [54]. Понимание роли энергетического метаболизма сердца в патогенезе ишемии миокарда привело к разработке нового метаболического направления в лечении больных с ИБС. Было показано, что при хронических состояниях использование глюкозы миокардом может улучшаться при модуляции метаболизма СЖК с помощью препаратов, которые ингибируют их окисление [55, 56].

Особую роль в патогенезе развития сердечно – сосудистых осложнений СД играет оксидативный стресс [57], развивающийся при нарушении равновесия между свободными радикалами и активностью антиоксидантных ферментов, сниженной при СД [58].

Хроническая гипергликемия способствует поражению миокарда *per se* с одной стороны, с другой – усиливает отрицательное влияние других факторов риска развития кардиоваскулярной патологии и, прежде всего, оксидативного стресса [59, 60]. Резкое увеличение числа радикалов кислорода в митохондриях вызывает нарушение факторов транскрипции, экспрессии генов, утилизации метаболитов миокарда [61]. Одновременно избыток радикалов, подавляя оксид азота, стимулирует реакции воспаления, ингибирует полиаденозинрибопротеинполимеразу. Последнее приводит к дисфункции эндотелия [62]. В работе Сукмановой И.А. и Яхонтова Д.А. показано, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от образования перекисей и дисфункции эндотелия [63]. Гликозилирование, постоянно присутствующее при СД, способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление липопротеидов низкой плотности, что значительно усиливает их атерогенный потенциал [28]. Одной из причин наиболее тяжелого течения и плохого прогноза кардиальных осложнений у больных СД является наличие автономной кардиальной вегетативной нейропатии (АКН), распространенность которой, по данным различных эпидемиологических исследований, достигает 90% [64, 65]. Столь частая встречаемость этого патологического состояния опосредована тем, что в основе поражения нервной системы лежат те же патогномичные для СД метаболические нарушения и сосудистые факторы [66], перечисленные выше: неадекватный гликемический контроль [67], высокий уровень триглицеридов [68], избыточный вес, курение и артериальная гипертензия [69], формирование оксидативного стресса [62], развитие дислипидемии,

нарушения коагуляционного гемостаза [70], дисфункция эндотелия [71]. Вегетативная нейропатия во многом способствует уменьшению коронарного вазодилататорного резерва и повышению риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной коронарной смерти [72, 73]. Показано, что риск смерти у больных СД в течение 5 лет в пять раз выше при наличии АКН [74, 75].

Нейтрализовать “потенциал отрицательного действия” этих совокупных факторов развития поражения сердца у больных сахарным диабетом крайне трудно. Проводимая больным ИБС “базисная” терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду — с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов, используемых для этого (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, бета — блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы I_f -каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сердечных сокращений, а также пред- и постнагрузки. Соответственно, указанные антиангинальные средства оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда. Таким образом, лечение коронарной патологии у больных СД не может быть ограничено использованием “базисных” средств нейрогуморальной блокады, гемодинамической поддержки, а должно обязательно включать препараты метаболической коррекции внутрисердечного метаболизма (миокардиальные цитопротекторы), которые в данном случае могут рассматриваться не столько как средства вспомогательного действия, а как патогенетически обоснованные препараты, с учетом описанных выше метаболических особенностей формирования диабетического сердца. Бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы I_f -каналов, нитраты, уменьшая пред- и постнагрузку, частоту сердечных сокращений, оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда: они довольно успешно воздействуют на гемодинамические параметры, однако не способны повлиять на эффективность использования кислорода миокардом. Кроме того, они не оказывают положительного корректирующего влияния на течение метаболических процессов в миокарде, столь необходимого для больных СД [76], а подчас их использование ограничено в связи с возможным негативным влиянием на углеводный и липидный обмен у больных СД.

В последнее годы наши представления о роли энергетических изменений, которые происходят в кардиомиоцитах вследствие ишемии и реперфузии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности значительно расширились с позиций понимания возможности воз-

действия на нефункционирующий, но жизнеспособный (гибернирующий) миокард. Это способствовало созданию нового направления в лечении ИБС с использованием препаратов нового класса — миокардиальных цитопротекторов, эффективно воздействующих на энергетический обмен кардиомиоцита и позволяющих улучшить эффективность утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии [77-84].

В качестве коронарной цитопротективной терапии у больных СД, безусловно, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК) — р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors) к которым относятся ранолазин, триметазидин и милдронат.

Ранолазин — обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, приводящий к улучшению эффективности метаболизма [85]. В эксперименте на изолированных миоцитах желудочков собак и мышей он продемонстрировал антиаритмический и антиангинальный эффект [86-88], возможность влияния на постишемическую миокардиальную дисфункцию, размеры некроза у мышей [89, 90], улучшения механических свойств изолированного сердца крыс в постишемическом периоде, в том числе ассоциированного с активацией оксидативного стресса [91]. Отмечено положительное влияние ранолазина на течение экспериментальной левожелудочковой хронической сердечной недостаточности у собак: увеличение силы и объема сердечного выброса, механической эффективности сердечной мышцы [92-95].

В клинической практике показана эффективность этого препарата, прежде всего, в лечении стабильной стенокардии напряжения, что проявлялось в повышении толерантности к физической нагрузке и уменьшении частоты стенокардических приступов [96, 97]. В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) [98] в качестве монотерапии, а в исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) и ERICA (Efficiency of Ranolazine in Chronic Angina) в сочетании с ателололом, амлодипином или дилтиаземом [99], или только амлодипином [100] показана возможность ранолазина уменьшать потребность в нитратах, снижать частоту стенокардических приступов. До настоящего времени продолжается исследование по оценке влияния ранолазана при остром коронарном сегменте без подъема сегмента ST [101]. Отмеченный в эксперименте антиаритмический эффект получил подтверждение в ряде клинических исследований, где показана возможность ранолазина уменьшать частоту суправентрикулярных и желудочковых тахикардий [102, 103], однако этот эффект ранолазина опосредуется, по мнению ряда авторов, иным механизмом действия, нежели влиянием на бета-окисление, а именно — ингибированием поздних натриевых потоков [104].

При сахарном диабете эффективность ранолазина практически не изучалась и отмечена лишь в одном исследовании у пациентов при сочетании сахарного диабета и стабильной стенокардии. Показано, что ранолазин в дозе 750 мг и 1000 мг уменьшал частоту стенокардических приступов и потребность в нитроглицерине и способствовал достоверному снижению гликированного гемоглобина на $0,48 \pm 0,18\%$ and $0,70 \pm 0,18\%$ соответственно [105].

Наиболее изученными средствами этой группы являются триметазидин (прямой ингибитор бета-окисления свободных жирных кислот) и милдронат (ингибитор функционирования карнитин-пальмитинового комплекса, обеспечивающего поступление жирных кислот в митохондрии). Триметазидин тормозит в митохондриях бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазу) [106, 107], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления жирных кислот. Замена потребляемого в энергетическом обмене исходного субстрата приводит к более эффективному использованию кислорода и, как следствие, к более адекватному энергетическому обеспечению функционирующего миокарда. Однако следует отметить, что триметазидин не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях, при этом происходит неизбежное накопление недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [47]. Активированные жирные кислоты – ацил-КоА и ацилкарнитин, накапливаясь в митохондриях, блокируют транспорт АТФ и одновременно действуют как поверхностно-активные вещества, травмирующие клеточные мембраны и вызывающие их разрушение, что, возможно, может служить ограничивающим фактором при выборе применения триметазидина у больных СД.

Доказана эффективность этого препарата в лечении стабильной стенокардии [77, 78, 108]. Применение триметазидина на фоне других антиангинальных и антиишемических препаратов ведет к уменьшению ранее используемых доз этих медикаментов и увеличению эффективности антиангинального и антиишемического лечения.

Данные об антиоксидантном эффекте триметазидина неоднозначны. Выраженный антиоксидантный эффект триметазидина установлен на модели культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи с добавлением глюкозооксидазы. При добавлении препарата в терапевтической концентрации наблюдалось достоверное уменьшение лизиса эндотелиоцитов, подтвержденное данными электронной

микроскопии [125]. В работе Гордеева И. Г. с соавт. применение триметазидина перед проведением реваскуляризации миокарда способствовало снижению активности свободнорадикальных процессов за счет активации защитных антиоксидантных ферментов [126]. С другой стороны, в исследовании “EMIP-FR” (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) было показано, что триметазидин, применяемый в качестве антиоксиданта, например для лечения инфаркта миокарда в виде 48-часовой инфузии (кратковременно, в острой фазе), по эффективности сравним с плацебо [127]. В выполненном J.M.Vedrinne et al. рандомизированном двойном слепом исследовании было установлено, что у больных, получавших триметазидин (40 мг болюсно перед началом операции, затем внутривенно со скоростью 2,5 мг/ч и в кардиоплегическом растворе) и плацебо, концентрация малонового диальдегида через 20 мин после восстановления сердечной деятельности достоверно не различалась [128]. В сравнительном исследовании Хлебодарова М.Е и Михина В.П. продемонстрировано, что при сочетанном применении эналаприла и триметазидина не отмечено его влияния на процессы перекисного окисления липидов, эндотелиальную дисфункцию у больных с гипертонической болезнью [129]. Один из последних обзоров [130] был посвящен оценке влияния триметазидина на течение сердечной недостаточности (СН). Подчеркнуто, что как в случае развития СН ишемической, так и не ишемической природы триметазидин улучшал функциональные показатели работы левого желудочка, не оказывая значимых гемодинамических эффектов.

Исследования оценки эффективности триметазидина у больных СД посвящены, прежде всего, оценке его антиишемического действия. Результаты исследования TRIMPOL-I позволили сделать выводы о безопасности и высокой эффективности триметазидина в лечении больных стенокардией напряжения, страдающих сахарным диабетом [131, 132]. Показана дополнительная возможность положительного влияния на метаболизм глюкозы. В исследовании G. Fragasso с соавт. по оценке влияния триметазидина у больных СД и ишемической кардиомиопатией отмечено увеличение фракции выброса, снижение уровня натощаковой глюкозы и эндотелина-1 как при краткосрочном (30-дневном), так и длительном (в течение 6 месяцев) использовании препарата [133]. Сходные результаты по влиянию триметазидина на функциональные параметры левого желудочка больных СД отмечены в работе Thrainsdottir I.S. et al., Rasano G.M. et al, а также у пациентов СД в постинфарктном периоде [134-136]. В более поздних клинических исследованиях по оценке эффективности триметазидина у больных СД подтверждена возможность препарата уменьшать количество стенокардических

приступов, потребность в нитратах, увеличивать толерантность к физическим нагрузкам. Все описанные эффекты препарата объяснены с точки зрения влияния его на процессы бета-окисления жирных кислот [137-139].

Таким образом, несмотря на перспективность применения р-fox ингибиторов СЖК у больных СД, к настоящему времени нет данных о других органопротективных свойствах триметазидина, которые также необходимы для этой категории пациентов (нефропротективность, возможность влияния на течение ретинопатии, нейропатии и т. д.)

Мельдоний — 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат (Милдронат, “Гриндекс”) уменьшает интенсивность бета — окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [140]. Это означает, что милдронат практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [141]. Это происходит в силу того, что милдронат тормозит поступление в клетку карнитина, с помощью которого обеспечивается перенос длинноцепочечных жирных кислот через мембрану. Являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, мельдоний тем самым снижает карнитин — зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани [142]. Снижение содержания L-карнитина в тканях не сопровождается развитием кардио — и гепатотоксичности [143].

Как и для всех р-fox ингибиторов, мельдонию присуща высокая антиишемическая эффективность, что продемонстрировано в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании. Отмечено положительное действие его на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [144 — 153]. Особый интерес представляют результаты недавно завершеного международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного — слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования — МИЛСС II (Оценка эффективности и безопасности Милдроната при терапии хронической коронарной болезни сердца (стабильной стенокардии), в котором было продемонстрировано, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, уве-

личивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов.

Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствует ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца. Возможность коррекции вышеописанных патологических изменений была продемонстрирована в исследовании Гордеева И.Г. с соавт. [147], что подтверждает ранее отмеченный антиаритмогенный эффект и возможность влияния милдроната на возбудимость миокарда [154, 155].

В эксперименте и клинике показано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия [156, 157], что может быть достаточно клинически важным для больных СД, поскольку стимуляция выработки оксида азота посредством влияния мельдония на накопление гамма — бутиробетаина приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступности оксида азота на фоне применения мельдония — уменьшение интенсивности его свободно — радикальной инактивации [158]. Помимо того, мельдоний проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином [141, 155, 159, 160]. Вышеописанные свойства препарата (в сочетании с улучшением энергетического обмена в миокарде) позволили успешно использовать его в комплексной терапии ХСН с улучшением систоло-диастолической функции [148, 161-164], в том числе и у больных СД [165]. У пациентов с ХСН и СД, дополнительно принимающих милдронат в суточной дозе 1000 мг в комплексной терапии основной кардиоваскулярной патологии, отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни в основном за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя применение препарата не сопровождалось изменениями гемодинамических показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений). В этом же исследовании отмечена тенденция снижения под влиянием Милдроната гликированного гемоглобина в крови, положительное влияние его на липидный профиль, что выражалось в достоверном снижении уровня триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Фармакологическая эффективность мельдония не ограничивается его влиянием на процессы бета – окисления СЖК. Он обладает антиоксидантным эффектом [157, 166], тормозит агрегацию тромбоцитов, что позволяет использовать его в лечении большого числа заболеваний. Интересны данные, полученные в ходе исследования MI&CI о возможности использования милдроната при заболеваниях периферических артерий [167]. Отмечен достоверный прирост показателя абсолютного расстояния перемежающейся хромоты, увеличение начального расстояния перемежающейся хромоты независимо от возраста. Отмеченные эффекты сохранялись и через 1 месяц после отмены препарата. Данные, полученные в ходе этого исследования, позволяют рассматривать милдронат как весьма перспективный у больных СД 2 типа, у которых облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей встречается в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции [168].

Было высказано предположение, что, тормозя транспорт жирных кислот и, следовательно, и их окисление, влияя на NO и эндотелий – зависимую вазодилатацию [169], можно адаптировать (прекондиционировать) к кислородной недостаточности не только клетки сердечной мышцы, но и мозга [142]. Полученные экспериментальные данные [170] позволили использовать милдронат как нейропротективный препарат [171-175]. Нейропротекторное действие милдроната охватывает острые ишемические повреждения мозга (инфаркты мозга) и дисциркуляторную энцефалопатию и обусловлено, прежде всего, его антиоксидантным эффектом, основу которого составляют стимуляция естественных ферментных реакций и способность его проникновения через гематоэнцефалический барьер. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов у больных с хронической цереброваскулярной патологией [158, 172-175], в том числе и у больных сахарным диабетом [173]. В проведенном исследовании отмечено улучшение когнитивных функций у больных СД и оптимизация электрофизиологических функций.

Установлено достоверное положительное влияние милдроната на течение диабетической периферической (сенсомоторной) neuropathии, что проявлялось улучшением электрофизиологических свойств нервного волокна, оптимизацией кислородного баланса тканей [176, 177]. В этом же исследовании продемонстрирован благоприятный эффект мельдония на показатели углеводного и липидного обменов, улучшение качества жизни пациентов с диабетической периферической neuropathией.

Важным фармакологическим свойством мельдония у больных СД является отмеченный в работе Стаценко М.Е. с соавт. эффект влияния его на тече-

ние диабетической автономной кардиальной neuropathии. Продемонстрирована возможность коррекции нарушений variability сердечного ритма с уменьшением симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении милдронатом [178]. Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АКН свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпатического – парасимпатического влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики фатальных осложнений у больных СД. В этом же исследовании была подтверждена способность милдроната увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции левого желудочка (патогномического признака диабетической кардиомиопатии).

Как было сказано ранее, важную роль в поражении органов-мишеней при СД играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободно-радикальных процессов, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, микро- и макроангиопатиям. Учитывая, что цитопротекторы способны позитивно воздействовать на развитие указанных ключевых патологических механизмов формирования поражения органов – мишеней, применение цитопротекторов при лечении микроангиопатий представляется актуальным.

Проведенные до настоящего времени исследования по оценке эффективности применения мельдония для лечения микрососудистых осложнений СД показали целесообразность его включения в комплексное лечение диабетической ретинопатии [179], положительное влияние на течение диабетической нефропатии. Включение милдроната в комплексное лечение ХСН у больных СД сопровождалось статистически значимым снижением степени выраженности альбуминурии, увеличением клиренса креатинина, положительным влиянием на состояние внутрисердечной гемодинамики – уменьшением количества больных с истощенным функциональным почечным резервом. Проведенный в работе корреляционный анализ выявил зависимость улучшения функции почек параллельно улучшению кардиогемодинамики [180].

Нельзя не отметить возможность реализации дополнительного положительного клинического эффекта у больных СД через влияние мельдония на метаболизм глюкозы. В эксперименте показано, что милдронат стимулирует выработку инсулина в ответ на введение глюкозы и скорость утилизации глюкозы в ходе теста толерантности к глюкозе, а также индуцированное инсулином поглощение 2-деоксиглюкозы кардиомиоцитами [181]. При экспериментальном СД 2 типа милдронат снижал концентрацию L-карнитина в плазме экспериментальных животных, натошачковую и постпрандиаль-

ную гипергликемию, ингибировал кумуляцию фруктозамина и нивелировал нарушения болевой чувствительности. На уровне аорты улучшал контрактильную функцию на фоне введения фенилэфрина [182]. Отмеченные в эксперименте результаты получили подтверждение в клинических исследованиях, которые продемонстрировали достоверное влияние милдроната на уровень гликированного гемоглобина у больных СД 2 типа с хронической сердечной недостаточностью [183, 184].

В эксперименте и в клинических исследованиях отмечен положительный эффект мельдония на метаболизм липидов. Отмечено, что длительное введение милдроната уменьшает размер атеросклеротической бляшки в аорте и содержание L-карнитина в тканях аорты [185], достоверно положительно влияет на показатели липидограммы как в эксперименте, так и при использовании в комбинированном лечении больных СД [183, 184, 186]. В этих же работах еще раз продемонстрирована возможность влияния мельдония на выраженность процессов перекисного окис-

ления липидов и активность антиоксидантных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы.

Безусловно, что выявленная способность мельдония достоверно снижать степень выраженности инсулинорезистентности также найдет достойное применение в клинической практике лечения сердечно-сосудистых осложнений больных СД. В исследовании, посвященном оценке эффективности мельдония в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом показано, что препарат может снижать уровень инсулина крови, что сопровождается достоверным снижением индекса НОМА [187].

Таким образом, представленный обзор литературных данных позволяет предположить, что р-FOX-ингибиторы займут достойное место в лечении сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа не только в связи с их кардиопротективными, но и выявленными дополнительными органопротективными свойствами.

Литература

1. Zimmet P., Ekoé J-M, Williams, R. Chichester: The Epidemiology of Diabetes Mellitus: An International Perspective. *International Journal of Epidemiology* 2002; 31: 878.
2. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
3. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний. *Сердечная недостаточность* 2003; 1: 12–15.
4. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100: 1132–1133.
5. Rosano G.M. et al. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Amer. J. Cardiology* 2006; 98: 14–18
6. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444
7. Despres J.P, Lamarche B., Mauriege P., et al. Risk factors for ischaemic heart disease: is it time to measure insulin? *Eur Heart J* 1996;17:1453–1454.
8. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes. Res.* 2003; 11: 1278–1289.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–713.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003.
11. Ярэк — Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция. *Сах. диабет.* 2004; 2: 48–52.
12. Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports* 2006; 6: 47–54.
13. Bonetti P.O, Lerman L.O, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23: 168–175.
14. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 528–530.
15. Dickinson S., Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16(1):69–75.
16. Chien K.L, Lee B.C, Lin H.J, et al. Association of fasting and postprandial hyperglycemia on the risk of cardiovascular and all-cause death among non-diabetic Chinese. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 83(2): 47–50.
17. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 16. 1999.
18. Barret-Connor E. Awards and Named Lecturers at the American Heart Association 69th Scientific Sessions. *Cardiovascular News Circulation* 1997; 95(5):1091–1094
19. Qiao Q., Tuomilehto J., Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia* 2003; 46 Suppl 1: 17–21
20. Gao W, Qiao Q, Tuomilehto J. Post-challenge hyperglycaemia rather than fasting hyperglycaemia is an independent risk factor of cardiovascular disease events. *Clin Lab.* 2004;50(9–10):609–15.
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837
22. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559
23. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь ‘взрывающихся’ бляшек. *Consilium Medicum* 2001; 1:4 -10.
24. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 294: 334–341.
25. Gianluca Perseghin, Georgia Ntali, Francesco De Cobelli, Guido Lattuada, et al. Abnormal Left Ventricular Energy Metabolism in Obese Men With Preserved Systolic and Diastolic Functions Is Associated With Insulin Resistance. *Diabetes Care* 2007 30:1520–1526.
26. Witteles Ronald M, Fowler Michael B. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):93–102
27. Stender M., Eaton S., Clark D., Hopkinson P. Cardiovascular risk factors and outcomes in type 2 diabetes patients in primary care. The future of diabetes care. Selected Abstracts of the 36th Annual Meeting from the European Association for the Study of Diabetes, 2000; poster 1073:9.
28. Chisolm G.M, Irwin K.C, Penn M.S. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cell injury in diabetes. *Diabetes.* 1992;41 Suppl 2:61–66.

29. Ehara S., Ueda M., Naruko T., et al Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases Journal of Diabetes and its Complications 2002;16 (1): 60-64.
 30. Matsumoto Tetsuya, Takashima Hiroyuki, Ohira Naoto., et al. Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin Am. Coll. Cardiol. 2004; 44:451-457.
 31. Morrison A., Hokanson John E. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease Vasc Health Risk Manag. 2009; 5: 89-95.
 32. Rutger W. van der Meer, Luuk J. Rijzewijk, Michaela Diamant, et al. The ageing male heart: myocardial triglyceride content as independent predictor of diastolic function. European Heart Journal 2008; 29: 1516-1522.
 33. Timothy D. Wiggin, Kelli A. Sullivan, Rodica Pop-Busui et al. Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. Diabetes July 2009; 58 (7):1634-1640.
 34. Voulgari C., Psallas M., Kokkinos A., et al. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2010; 11: [Epub ahead of prin].
 35. Suskin N., McKelvie R.S., Burns R.J., et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure Eur Heart J 2000;21:1368-1375.
 36. Miles J.M., Nelson R.H. Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids. Horm Metab Res. 2007; 39 (10):726 – 729.
 37. Bell D. S.H. Diabetic Cardiomyopathy Diabetes Care 2003, 26:2949-2951.
 38. Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C., et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. Circ Res 2003; 92:785-792.
 39. Young M.E., McNulty P., Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms. Circulation 2002; 105:1861-1870.
 40. Leichman J.G., Aguilar D., King T.M. et al. Association of plasma free fatty acids and left ventricular diastolic function in patients with clinically severe obesity. Am J Clin Nutr. 2006; 84 (2):336-341.
- С остальными источниками (41-187) можно ознакомиться в редакции.*

Поступила 16/03 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: mestatsenko@rambler.ru
Тел.: (8442) 97-31-48

[Стаценко М.Е. (*контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Туркина С.В. – к.м.н., доцент кафедры, Толстов С.Н. – врач-кардиолог].

УДК 615.225.2:612.133:616.12-008.331.1

ВЛИЯНИЕ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

© *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.*

Кафедра внутренних болезней № 2
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: mikhinvp@yandex.ru

Исследовано влияние комбинированной терапии мексикором и милдронатом с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом и β -адреноблокатором метопрололом на суточный профиль артериального давления и морфофункциональное состояние сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования цитопротекторов мексикора и милдроната в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами в комплексной терапии гипертонической болезни. При этом мексикор, в сравнении с милдронатом, оказывал более выраженное позитивное воздействие на суточный профиль артериального давления и морфофункциональное состояние сердца и сосудов.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, кардиоцитопротекторы, мексикор, милдронат, эналаприл, метопролол.

INFLUENCE OF HEART SCINTOPROTECTIVE THERAPY ON DAILY PROFILE OF HYPERTENSION AND REMODELING OF HEART AND VESSELS AT PATIENTS WITH HYPERTENSION

Khlebodarov F.E., Mikhin V.P.

Department of Internal Diseases N 2 of the Kursk State Medical University, Kursk

The study investigated the effects of cardiocyte protectors, Mexicor and Mildronate, in combination with ACE inhibitors (Enalapril) or beta-adrenoblockers (Metoprolol), on circadian profile of blood pressure, left ventricular and vascular morphology and function at patients with arterial hypertension. The results obtained supported the importance of cytoprotectors Mexicor and Mildronate, combined with ACE inhibitors or beta-adrenoblockers, in the complex management of arterial hypertension. Compared to Mildronate, Mexicor more effectively influenced on circadian blood pressure profile, and left ventricular and vascular morphology and function.

Keywords: arterial hypertension, cardiac cytoprotectors, Mexicor, Mildronate, Enalapril, Metoprolol.

Заболевания системы кровообращения являются ведущей причиной смерти в Российской Федерации и в мире. Смертность в России от сердечно-сосудистых заболеваний в 2001 году составила 35,9% среди мужчин и 38,2% – среди женщин. Вклад артериальной гипертонии в смертность от болезней системы кровообращения у лиц среднего возраста составляет 40%. Артериальная гипертония в 3 раза повышает риск смерти от ишемической болезни сердца, в 6 раз – от мозгового инсульта. Распространенность гипертонической болезни в Российской Федерации составляет 39,5%. Вызывает беспокойство «омоложение» заболевания, высокий уровень инвалидности и смертности, низкая эффективность лечения артериальной гипертонии. Сложившаяся ситуация требует поиска новых подходов к лечению гипертонической болезни [7, 13, 16, 17].

Важную роль в патогенезе артериальной гипертонии играет дисфункция эндотелия и сопутствующий ей оксидативный стресс. Поэтому коррекция эндотелиальной дисфункции является в настоящее время наиболее важной задачей лече-

ния гипертонической болезни и профилактики ее осложнений [1, 6].

В последнее время широкое распространение в кардиологической практике получили цитопротекторы мексикор (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) и милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат). Фармакодинамика цитопротекторов связана с «переключением» энергообмена клетки на преимущественную утилизацию глюкозы и уменьшением потребности клетки в кислороде. Мексикор непосредственно стимулирует окисление глюкозы и дыхательную цепь, не препятствуя при этом окислению жирных кислот. Механизм действия милдроната связан с блокадой транспорта жирных кислот в митохондрии. Оба препарата обладают умеренными антиоксидантными свойствами [2, 5, 9, 11, 15, 19].

Имеются многочисленные сообщения об эффективном применении цитопротекторов в составе комбинированной терапии у больных с артериальной гипертонией. Использование мексикора и милдроната при гипертонической болезни оказывало положительное влияние на процессы сво-

боднорадикального окисления, уровень артериального давления (АД), суточный профиль АД [3, 4, 10, 12, 14]. Однако исследования влияния цитопротекторов мексикора и милдроната в сочетании с традиционной гипотензивной терапией на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования: изучить влияние комбинированной терапии цитопротекторами мексикором и милдронатом с традиционными гипотензивными препаратами - β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль АД и ремоделирование сердца и сосудов у больных артериальной гипертонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 120 больных с эссенциальной артериальной гипертонией. Возраст пациентов составил от 37 до 66 лет, гипертонический анамнез – от 5 до 17 лет, половой состав лиц, находившихся под наблюдением, – 90 мужчин и 30 женщин.

В исследование включались пациенты ранее не получавшие регулярную гипотензивную терапию, с умеренной или тяжелой артериальной гипертонией и наличием гипертрофии миокарда левого желудочка. Все больные, находившиеся под наблюдением, подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования. Критериями исключения служили: симптоматическая артериальная гипертония, выраженная недостаточность кровообращения (стадия НШБ и выше), сопутствующие заболевания, требующие постоянной медикаментозной коррекции, гемодинамически значимые стенозы плечевой артерии, почечная и печеночная недостаточность, выраженное ожирение (индекс массы тела $> 40 \text{ кг/м}^2$), наличие противопоказаний к назначению или гиперчувствительности к метопрололу, эналаприлу, мексикору и милдронату.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на шесть групп по 20 человек. Критериями рандомизации служили возраст и степень тяжести артериальной гипертонии. Пациенты первой группы получали лечение метопрололом и мексикором, второй – эналаприлом и мексикором, третьей - метопрололом и милдронатом, четвертой - эналаприлом и милдронатом. В пятой и шестой группах (контрольных) проводилась монотерапия, соответственно, метопрололом и эналаприлом. Цитопротекторы мексикор и милдронат в основных группах применялись с 11-х суток до конца 6-го месяца исследования. В течение

первых десяти суток проводилась монотерапия метопрололом или эналаприлом с целью титрования дозы препаратов и коррекции АД. Цитопротекторы назначались перорально. Мексикор применялся в дозе 100 мг три раза в сутки, милдронат – 250 мг три раза в сутки.

До начала лечения, через 1 месяц, через 6 месяцев, через 8 месяцев после начала лечения пациентам, включенным в исследование, проводилось суточное мониторирование артериального давления с определением среднесуточного систолического артериального давления (ССАД), среднесуточного диастолического артериального давления (СДАД), индекса времени систолического артериального давления (ИВСАД), индекса времени диастолического артериального давления (ИВДАД), индекса площади систолического артериального давления (ИПСАД), индекса площади диастолического артериального давления (ИПДАД), исследовалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, определялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на общей сонной артерии, выполнялась эхокардиография с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР), соотношения максимальной скорости потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса левого желудочка (ФВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала исследования группы не имели статистически значимых отличий по всем изучаемым параметрам.

В табл. 1 представлено изменение параметров суточного профиля АД у обследованных больных.

Снижение суточного ССАД и СДАД к 1-му месяцу лечения отмечалось во всех группах, где применялся метопролол. У пациентов, получавших монотерапию метопрололом, снижение ССАД составило 13,3%, СДАД – 10,4%, метопрололом и мексикором, соответственно, – 12,3% и 10,1%, метопрололом и милдронатом – 12,8% и 13,9%. К 6-му месяцу исследования суточные ССАД и СДАД уменьшились, соответственно, на 19,4% и 18,0%, 19,1% и 19,4%, 19,1% и 18,7%. При дальнейшем наблюдении снижения параметров не отмечалось. На всех этапах терапии группы, где применялся метопролол, не отличались по уровню суточных ССАД и СДАД.

Снижение суточного ССАД к 1-му месяцу лечения отмечалось у всех больных, принимавших

Таблица 1

Изменение параметров суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (M±m)

Препарат	Показатели	До лечения	1-й месяц	6-й месяц	8-й месяц
Метопролол	ССАД (мм рт.ст.)	160,8±4,9	139,5±3,8***	129,6±2,4***	130,2±3,9***
	СДАД (мм рт.ст.)	101,9±4,8	91,3±2,9***	83,5±4,0***	83,9±3,3***
	ИВСАД (%)	93,9±4,7	66,8±11,5***	37,7±6,5***	41,3±11,2***
	ИВДАД (%)	86,0±6,9	70,5±10,2*	49,2±13,9***	47,2±12,3***
	ИПСАД (мм рт.ст.)	28,4±5,0	9,4±2,1**	4,0±1,3***	4,8±1,7***
	ИПДАД (мм рт.ст.)	17,6±4,4	8,7±2,1*	5,2±2,0***	5,1±2,1***
Эналаприл	ССАД (мм рт.ст.)	159,8±4,7	140,8±2,3***	129,2±3,3***	129,2±4,3***
	СДАД (мм рт.ст.)	104,0±5,5	90,5±4,5**	84,4±3,2***	83,6±3,3***
	ИВСАД (%)	93,0±5,3	70,1±6,9***	37,0±9,4***	37,5±13,2***
	ИВДАД (%)	88,5±7,6	65,5±13,1*	50,0±9,7***	46,6±11,4***
	ИПСАД (мм рт.ст.)	28,4±4,4	10,8±1,7***	4,1±1,3***	4,4±2,0***
	ИПДАД (мм рт.ст.)	20,9±4,9	9,6±3,1**	4,9±1,5***	4,2±1,7***
Метопролол и мексикор	ССАД (мм рт.ст.)	159,7±4,5	140,1±2,0***	129,2±2,6***	127,7±4,0***
	СДАД (мм рт.ст.)	103,2±5,8	92,8±3,4**	83,2±3,3***	83,0±3,5***
	ИВСАД (%)	95,4±2,8	70,1±6,4***	34,8±7,3***	33,9±11,2***
	ИВДАД (%)	92,5±3,7	73,4±9,7**	47,2±11,1***	44,5±12,5***
	ИПСАД (мм рт.ст.)	28,2±4,4	9,0±1,5***	4,2±1,3***	3,7±1,7**
	ИПДАД (мм рт.ст.)	21,1±5,5	10,0±2,4**	4,5±1,3***	4,6±2,0***
Эналаприл и мексикор	ССАД (мм рт.ст.)	161,6±6,2	136,0±1,0***	117,4±1,3***	118,1±3,1***
	СДАД (мм рт.ст.)	105,3±5,1	88,2±2,5***	77,3±2,0***	78,3±3,3***
	ИВСАД (%)	93,6±3,9	58,0±4,2***	7,0±3,0***	11,4±3,8***
	ИВДАД (%)	87,7±8,1	57,6±10,4***	22,5±6,6***	30,7±9,9***
	ИПСАД (мм рт.ст.)	28,9±6,1	6,4±1,0***	0,9±0,8***	0,8±0,5***
	ИПДАД (мм рт.ст.)	20,8±4,8	6,4±1,8***	1,6±0,7***	2,2±0,9***
Метопролол и милдронат	ССАД (мм рт.ст.)	159,7±5,6	139,2±3,0***	129,3±2,3***	129,6±4,9***
	СДАД (мм рт.ст.)	104,9±4,6	90,3±2,8**	85,3±2,7***	85,0±3,6***
	ИВСАД (%)	93,6±2,9	63,7±9,6***	33,9±6,0***	39,9±13,8***
	ИВДАД (%)	90,8±6,2	64,7±8,7**	48,1±10,8***	51,2±11,1***
	ИПСАД (мм рт.ст.)	27,4±5,7	9,3±1,8***	3,7±1,2***	5,4±2,7***
	ИПДАД (мм рт.ст.)	20,7±4,2	8,1±2,2***	4,6±1,5***	5,9±2,4***
Эналаприл и милдронат	ССАД (мм рт.ст.)	159,0±5,1	135,7±1,9***	122,1±2,0***	126,2±1,8***
	СДАД (мм рт.ст.)	102,4±4,6	89,5±1,9***	79,4±2,5***	82,8±2,6***
	ИВСАД (%)	89,5±5,6	57,0±6,0***	16,7±4,4***	28,8±6,0***
	ИВДАД (%)	85,6±8,2	64,5±6,5***	30,2±8,8***	45,7±9,9***
	ИПСАД (мм рт.ст.)	26,9±5,1	6,8±1,4***	1,3±0,4***	2,6±1,0***
	ИПДАД (мм рт.ст.)	18,4±4,1	6,9±1,2***	2,2±1,1***	3,9±1,5***
Достоверность отличий по сравнению с исходными показателями: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001					

эналаприл. У пациентов, получавших монотерапию эналаприлом, суточное ССАД снизилось на 12,5%, лечение эналаприлом и мексикором – на 15,8%, эналаприлом и милдронатом – на 14,6%, уменьшение суточного СДАД составило, соответственно, 11,2%, 16,2%, 12,5%. При использовании эналаприла с мексикором и эналаприла с милдронатом отмечалось более выраженное снижение суточного ССАД чем при монотерапии эналаприлом (p<0,05). К 6-му месяцу исследования наиболее выраженное (p<0,05) снижение суточного ССАД и суточного СДАД отмечалось

при использовании эналаприла и мексикора (27,4% и 26,6%, соответственно), менее выраженное у пациентов, лечившихся эналаприлом и милдронатом (23,2% и 22,4%), наименьшее при использовании эналаприла (19,2% и 18,9%). К 8-му месяцу наблюдения суточное ССАД в группе, где использовались эналаприл и милдронат, увеличилось.

Уровень суточного ССАД в группе, где применялись эналаприл и мексикор, был меньше чем у больных, получавших метопролол и мексикор, на 1-й (p<0,05), 6-й (p<0,001) и 8-й (p<0,01) меся-

цы терапии, суточного СДАД – на 6-й месяц лечения ($p < 0,05$). Суточные ССАД и СДАД в группе, где применялись эналаприл и милдронат, был меньше чем у лиц, получавших метопролол и милдронат, на 6-й месяц наблюдения.

К 1-му месяцу лечения суточный ИВСАД снизился на 28,8% при монотерапии метопрололом, на 26,5% при лечении метопрололом и мексикором, на 32,0% - метопрололом и милдронатом, суточный ИВДАД, соответственно, - на 18,0%, 20,6%, 22,6%. К 6-му месяцу уровень суточного ИВСАД и суточного ИВДАД уменьшился, соответственно, на 56,2% и 42,8%, 60,6% и 49,0%, 59,7% и 47,0% и при последующем лечении не изменялся. Группы на всех этапах исследования не отличались по уровню суточных ИВСАД и ИВДАД.

У больных, получавших монотерапию метопрололом, снижение суточного ИПСАД к 1-му месяцу лечения составило 66,9%, к 6-му – 86,0%, у принимавших метопролол и мексикор – 68,1% и 85,2%, соответственно, метопролол и милдронат – 66,0% и 86,6%. Суточный ИПДАД к 1-му месяцу наблюдения снизился на 50,4% при монотерапии метопрололом, на 52,5% – при лечении метопрололом и мексикором, на 60,8% – метопрололом и милдронатом, к 6-му месяцу, соответственно, – 70,5%, 78,8%, 77,6%. При дальнейшем наблюдении изменений суточного ИПСАД и ИПДАД в группах, где применялся метопролол, выявлено не было. На всех этапах исследования группы не отличались по величине суточного ИПСАД и суточного ИПДАД.

Суточный ИВСАД к 1-му месяцу исследования снизился на 25,4% при монотерапии эналаприлом, на 38,0% при лечении эналаприлом и мексикором, на 36,3% – эналаприлом и милдронатом, к 6-му месяцу наблюдения, соответственно, – на 60,2%, 92,5%, 81,3%. В группах, где применялись эналаприл с мексикором и эналаприл с милдронатом, величина суточного ИВСАД была ниже чем у больных, лечившихся только эналаприлом как на 1-й ($p < 0,05$), так и на 6-й месяцы исследования ($p < 0,001$). Снижение суточного ИВДАД к 1-му месяцу исследования во всех рассматриваемых группах было выражено в одинаковой степени и составило 23,8% у больных, получавших только эналаприл, 34,3% – эналаприл и мексикор, 24,6% - эналаприл и милдронат. На 6-й месяц наблюдения наиболее выраженное ($p < 0,05$) уменьшение суточного ИВДАД отмечалось при использовании эналаприла с мексикором (74,3%) и эналаприла с милдронатом (64,7%). В меньшей степени индекс снизился у пациентов, получавших монотерапию эналаприлом (43,5%). К 8-му месяцу наблюдения в группе, где использовались

эналаприл и милдронат, отмечалось увеличение суточных ИВСАД и ИВДАД.

Снижение суточного ИПСАД во всех группах, где применялся эналаприл, отмечалось к 1-му месяцу лечения. В большей степени ($p < 0,01$) уменьшение индекса отмечалось у больных, получавших эналаприл с мексикором (77,9%) и эналаприл с милдронатом (74,8%). Менее выраженным снижением суточного ИПСАД отмечалось при лечении только эналаприлом (62,1%). Снижение суточного ИПДАД к 1-му месяцу терапии было выражено во всех группах в одинаковой степени и составило 45,6% при лечении эналаприлом, 69,1% – эналаприлом и мексикором, 62,4% – эналаприлом и милдронатом. К 6-му месяцу исследования суточные ИПСАД и ИПДАД уменьшились, соответственно, на 85,7% и 76,5% при монотерапии эналаприлом, на 96,8% и 92,5% – при лечении эналаприлом и мексикором, на 95,4% и 88,0% – эналаприлом и милдронатом. Величина суточных ИПСАД и ИПДАД на 6-й месяц исследования при использовании эналаприла с мексикором и эналаприла с милдронатом была выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). К концу исследования у пациентов, принимавших эналаприл и мексикор, суточный ИПСАД оказался меньше, чем в других группах ($p < 0,05$). Суточный ИПДАД в исследуемых группах не отличался.

Величина суточных ИВСАД и ИПСАД в группе, где использовались эналаприл и мексикор, была меньше чем у пациентов, получавших метопролол с мексикором, на 1-й ($p < 0,05$), 6-й ($p < 0,001$) и 8-й ($p < 0,01$) месяцы исследования, суточных ИВДАД и ИПДАД - на 1-й и 6-й месяцы наблюдения ($p < 0,05$). Суточные ИВСАД и ИВДАД, ИПДАД в группе, где использовались эналаприл и милдронат, были меньше чем у пациентов, получавших метопролол и милдронат, на 6-й месяц наблюдения ($p < 0,05$), а величина суточного ИПСАД на 1-й, 6-й и 8-й месяцы исследования ($p < 0,05$).

Изменение ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у обследованных больных представлено в табл. 2. Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ни в одной группе, где применялся метопролол, на всех этапах исследования не изменился. Во всех группах, где применялся эналаприл, ЭЗВД плечевой артерии увеличилась к 1-му месяцу лечения. У больных, получавших монотерапию эналаприлом, прирост диаметра плечевой артерии увеличился в 1,75 раза, терапию эналаприлом и мексикором – в 2,56 раза, эналаприлом и милдронатом – в 2,18 раза. К 6-му месяцу лечения ЭЗВД плечевой артерии возросла, соответственно, в 1,98, 2,73, 2,40 раза. У больных, принимавших эналаприл с мексикором и эналаприл с

милдронатом, увеличение прироста диаметра плечевой артерии было выражено в большей степени, чем у использовавших монотерапию эналаприлом ($p < 0,05$). К 8-му месяцу исследования существенных изменений ЭЗВД плечевой артерии, по сравнению с 6-м месяцем, не отмечалось.

Изменение толщины КИМ общей сонной артерии у обследованных больных представлено в табл. 3. Во всех группах, где применялся метопролол, к 1-му месяцу терапии изменения толщины КИМ общей сонной артерии не произошло. К 6-му месяцу исследования у больных, получавших метопролол и мексикор, размер КИМ общей сонной артерии снизился на 5,8%, метопролол и милдронат – на 5,2%. В группе, где проводилась монотерапия метопрололом, уменьшение толщины КИМ общей сонной артерии произошло к 8-му месяцу лечения на 3,9%. После отмены цитопротекторов толщина КИМ общей сонной арте-

рии в основных группах не изменилась и оставалась больше чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

В группах, где в качестве гипотензивной терапии применялся эналаприл, уменьшение толщины КИМ общей сонной артерии произошло к 6-му месяцу лечения. У больных, получавших эналаприл, размер КИМ общей сонной артерии уменьшился на 9,7%, эналаприл и мексикор – на 18,0%, эналаприл и милдронат – на 16,2%. В группах, где применялись мексикор или милдронат, снижение КИМ общей сонной артерии было выражено в большей степени, чем при монотерапии ($p < 0,01$). При дальнейшем наблюдении существенных изменений толщины КИМ общей сонной артерии не произошло.

На 6-й и 8-й месяц исследования толщина КИМ общей сонной артерии была меньше в группах, где проводилась моно- или комбинированная терапия эналаприлом ($p < 0,001$).

Таблица 2

Изменение ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у обследованных больных (% , $M \pm m$)

Препарат	До лечения	1-й месяц	6-й месяц	8-й месяц
Метопролол	5,2±1,4	5,3±1,4	5,8±1,2	6,2±1,2
Эналаприл	5,5±2,0	9,6±2,0**	10,9±2,1***	11,1±2,0***
Метопролол и мексикор	5,2±1,5	6,6±1,5	7,1±1,5	7,3±1,5
Эналаприл и мексикор	5,4±1,7	13,8±1,5***	14,7±1,5***	14,9±1,5***
Метопролол и милдронат	5,4±1,9	6,2±1,8	6,5±1,8	6,7±1,7
Эналаприл и милдронат	5,5±1,8	12,0±1,8***	13,2±1,6***	13,3±1,6***
Достоверность отличий по сравнению с исходными показателями: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$				

Таблица 3

Изменение толщины КИМ общей сонной артерии у обследованных больных (мм, $M \pm m$)

Препарат	До лечения	1-й месяц	6-й месяц	8-й месяц
Метопролол	0,97±0,02	0,97±0,02	0,94±0,02	0,93±0,02*
Эналаприл	0,96±0,02	0,94±0,02	0,87±0,02***	0,86±0,02***
Метопролол и мексикор	0,96±0,03	0,94±0,03	0,91±0,02**	0,90±0,02**
Эналаприл и мексикор	0,97±0,03	0,94±0,03	0,79±0,02***	0,78±0,02***
Метопролол и милдронат	0,96±0,03	0,93±0,03	0,91±0,03*	0,91±0,03*
Эналаприл и милдронат	0,96±0,03	0,93±0,03	0,81±0,02***	0,79±0,02***
Достоверность отличий по сравнению с исходными показателями: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$				

Изменение морфофункционального состояния миокарда левого желудочка на фоне лечения представлено в табл. 4.

Снижение ИММЛЖ во всех группах, где применялся метопролол, произошло к 1-му месяцу лечения и составило 4,7% при монотерапии, 5,5% при лечении метопрололом и мексикором, 3,4% – метопрололом и милдронатом. К 6-му месяцу лечения ИММЛЖ уменьшился, соответственно, на 11,0%, 13,5%, 12,0%, к 8-му – на 12,2%, 15,3%, 13,9%. На всех этапах лечения отличий групп по величине ИММЛЖ выявлено не было.

Снижение ИММЛЖ при монотерапии эналаприлом к 1-му месяцу наблюдения составило 5,4%, при лечении эналаприлом и мексикором – 7,0%, эналаприлом и милдронатом – 4,6%. К 6-му месяцу исследования ИММЛЖ уменьшился, соответственно, на 10,6%, 19,4%, 16,8%, к 8-му месяцу – на 12,0%, 20,5%, 17,9%. У больных, получавших эналаприл с мексикором и эналаприл с милдронатом на 6-й и 8-й месяцы лечения, ИММЛЖ был меньше чем в группах, где применялся только эналаприл ($p < 0,001$).

К 1-му месяцу лечения ВИВРЛЖ уменьшилось на 2,5% при использовании только метопролола, на 3,2% – метопролола и мексикора, на

2,4% – метопролола и милдроната. К 6-му месяцу наблюдения снижение ВИВРЛЖ составило, соответственно, 12,1%, 15,4%, 13,5%, к 8-му месяцу – 13,7%, 16,0%, 16,7%. К 6-му месяцу исследования ВИВРЛЖ у больных, получавших терапию метопрололом с мексикором и метопрололом с милдронатом, было меньше чем у пациентов, принимавших только метопролол ($p < 0,05$).

Среди пациентов, получавших моно- или комбинированную терапию эналаприлом, к 1-му месяцу лечения снижение ВИВРЛЖ отмечалось лишь в группах, где применялись эналаприл с мексикором (4,0%) и эналаприл с милдронатом (3,5%). На 6-й месяц исследования ВИВРЛЖ уменьшилось на 10,5% при лечении эналаприлом, на 19,6% – эналаприлом и мексикором, на 15,8% – эналаприлом и милдронатом, на 8-й месяц наблюдения, соответственно, – на 13,2%, 21,5%, 18,4%.

К 6-му месяцу наблюдения наименьшее ВИВРЛЖ было выявлено в группе, где проводилась терапия эналаприлом и мексикором ($p < 0,05$). У пациентов, принимавших эналаприл и милдронат, ВИВРЛЖ было меньше, чем при монотерапии ($p < 0,001$). К 8-му месяцу наблюдения ВИВРЛЖ у

Таблица 4

Изменение некоторых параметров эхокардиографии у больных гипертонической болезнью на фоне лечения ($M \pm m$)

Препарат	Показатели	До лечения	1-й месяц	6-й месяц	8-й месяц
Метопролол	ИММЛЖ ($г/м^2$)	156,6±2,1	149,3±2,3***	139,4±2,1***	137,5±2,2***
	ВИВРЛЖ (мс)	115,2±1,5	112,3±1,6*	101,3±2,1***	99,4±2,0***
	Е/А	0,98±0,03	1,04±0,03**	1,18±0,02***	1,23±0,02***
	ФВ (%)	62,2±1,8	61,4±1,6	63,7±1,4	64,6±1,3*
Эналаприл	ИММЛЖ ($г/м^2$)	156,1±2,8	147,6±3,0***	139,5±2,9***	137,3±2,6***
	ВИВРЛЖ (мс)	113,6±1,4	111,6±1,4	101,7±1,7***	98,6±1,6***
	Е/А	0,97±0,03	1,05±0,03**	1,21±0,04***	1,24±0,04***
	ФВ (%)	62,7±1,8	62,9±1,4	64,7±1,2	65,2±1,1*
Метопролол и мексикор	ИММЛЖ ($г/м^2$)	156,2±2,6	147,6±2,7***	135,1±2,4***	132,3±2,2***
	ВИВРЛЖ (мс)	115,6±1,5	111,9±1,5**	97,8±2,2***	97,1±2,1***
	Е/А	0,98±0,03	1,15±0,03***	1,31±0,03***	1,33±0,03***
	ФВ (%)	61,3±1,5	60,4±1,4	65,4±1,3***	66,1±1,2***
Эналаприл и мексикор	ИММЛЖ ($г/м^2$)	156,3±3,1	145,4±3,1***	126,1±3,1***	124,3±2,9***
	ВИВРЛЖ (мс)	116,2±1,7	111,5±1,7***	93,4±2,0***	91,3±1,9***
	Е/А	0,99±0,03	1,19±0,04***	1,57±0,04***	1,59±0,04***
	ФВ (%)	61,3±1,7	62,9±1,4	67,1±1,3***	67,9±1,1***
Метопролол и милдронат	ИММЛЖ ($г/м^2$)	156,2±3,1	150,9±3,0*	137,4±3,3***	134,4±2,8***
	ВИВРЛЖ (мс)	113,1±1,5	110,3±1,5*	97,8±1,4***	94,2±1,4***
	Е/А	0,98±0,03	1,14±0,04***	1,28±0,04***	1,33±0,03***
	ФВ (%)	61,8±1,6	61,7±1,6	65,4±1,6**	66,2±1,3***
Эналаприл и милдронат	ИММЛЖ ($г/м^2$)	155,8±2,5	148,6±2,7***	129,7±3,0***	127,9±2,8***
	ВИВРЛЖ (мс)	114,4±1,8	110,4±1,8**	96,4±2,4***	93,4±2,3***
	Е/А	0,98±0,03	1,18±0,02***	1,47±0,03***	1,59±0,04***
	ФВ (%)	62,4±1,8	62,9±1,4	66,4±1,0***	65,9±1,0**
Достоверность отличий по сравнению с исходными показателями: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$					

пациентов, принимавших эналаприл и милдронат, увеличилось.

К 1-му месяцу наблюдения отношение Е/А увеличилось на 5,9% при лечении метопрололом, на 16,4% – метопрололом и мексикором, на 16,9% – метопрололом и милдронатом, к 6-му месяцу, соответственно, - на 20,2%, 33,1%, 31,3%, к 8-му месяцу – на 25,5%, 34,9%, 35,8%. На 1-й, 6-й и 8-й месяцы наблюдения величина отношения Е/А в группах, где применялись метопролол с мексикором и метопролол с милдронатом, была выше чем у пациентов, получавших только метопролол ($p < 0,001$).

Отношение Е/А увеличилось во всех рассматриваемых группах к 1-му месяцу лечения. В группе, где применялся эналаприл, Е/А возросло на 8,1%, эналаприл и мексикор – на 20,8%, эналаприл и милдронат – на 20,6%. К 6-му месяцу терапии увеличение Е/А составило, соответственно, 24,3%, 58,5%, 49,2% к 8-му месяцу - 24,3%, 58,5%, 49,2%. На 1-й месяц наблюдения Е/А в группах, где применялись эналаприлом с мексикором и эналаприлом с милдронатом, было больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). На 6-й и 8-й месяцы лечения наибольшее Е/А было в группе, где использовались эналаприл и мексикор ($p < 0,001$), наименьшее при лечении только эналаприлом ($p < 0,001$).

В группах, где применялся метопролол, к 1-му месяцу наблюдения ФВ не изменилась. К 6-му месяцу увеличение ФВ произошло лишь у больных, лечившихся метопрололом с мексикором (на 6,6%) и метопрололом с милдронатом (на 5,9%). К окончанию исследования ФВ возросла на 3,8% при терапии - метопрололом, на 7,7% – метопрололом и мексикором, на 7,1% – метопрололом и милдронатом. Отличий рассматриваемых групп по величине ФВ к 8-му месяцу исследования выявлено не было.

В группах, где применялся эналаприл, к 1-му месяцу лечения увеличения ФВ не произошло. К 6-му месяцу наблюдения ФВ увеличилась у больных, получавших эналаприл с мексикором (на 9,5%) и эналаприл с милдронатом (на 6,3%). К 8-му месяцу лечения у больных, получавших эналаприл, ФВ возросла на 3,9%, эналаприл и мексикор – на 10,9%, эналаприл и милдронат – на 5,5%. В результате у больных, получавших эналаприл и мексикор, ФВ оказалась больше чем в других группах ($p < 0,05$).

К 1-му месяцу лечения в группе, где применялись эналаприл и мексикор, отношение Е/А и ФВ были больше чем у пациентов, получавших метопролол и мексикор ($p < 0,05$). К 6-му и к 8-му месяцу наблюдения у лиц, получавших эналаприл и мексикор, ИММЛЖ ($p < 0,001$) и ВИВРЛЖ были меньше, чем у больных, лечившихся метопроло-

лом и мексикором ($p < 0,01$). В группе, где применялись эналаприл и мексикор, к 6-му и 8-му месяцу исследования было больше Е/А ($p < 0,001$), к 8-му месяцу лечения – ФВ ($p < 0,05$). У больных, получавших эналаприл и милдронат, на 6-й и 8-й месяцы наблюдения ИММЛЖ был меньше чем у пациентов, принимавших метопролол и милдронат, а отношение Е/А – больше ($p < 0,01$).

Таким образом, монотерапия метопрололом и эналаприлом способствовала эффективной коррекции суточного профиля АД, регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка, улучшению его систолической и диастолической функции. Вместе с тем метопролол, в отличие от эналаприла, не оказывал влияние на ЭЗВД плечевой артерии и толщину КИМ общей сонной артерии, что объясняется фармакодинамикой препаратов. Гипотензивные эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, в значительной степени, обусловлены позитивным влиянием препаратов на эндотелиальные механизмы регуляции АД. Воздействие β -адреноблокаторов на эндотелиальную функцию выражено незначительно [8, 18].

Фармакодинамика гипотензивных препаратов оказала влияние на эффективность цитопротекторов. Включение в терапию метопрололом мексикора и милдроната не оказало существенного влияния на эффективность антигипертензивной терапии. Применение цитопротекторов вместе с эналаприлом способствовало более выраженной коррекции суточного профиля АД. Мексикор при этом в большей степени оказывал влияние на уровень АД, а его эффекты сохранялись спустя два месяца после отмены препарата. Отмена милдроната приводила к увеличению средних показателей уровня АД и показателей нагрузки давлением.

Использование при гипертонической болезни сочетанной терапии метопрололом с мексикором или милдронатом практически не повлияло на функцию эндотелия сосудистой стенки. Включение цитопротекторов в терапию эналаприлом способствовало более выраженной и быстрой коррекции эндотелиальной дисфункции. Сочетанная терапия метопрололом с мексикором или милдронатом способствовала уменьшению толщины КИМ общей сонной артерии, однако использование мексикора или милдроната вместе с эналаприлом оказывало более выраженное позитивное воздействие на ремоделирование сосудистой стенки. Влияние цитопротекторов на эндотелиальную функцию и состояние сосудистой стенки сохранялось после их отмены.

Применение при гипертонической болезни вместе с метопрололом мексикора или милдроната не влияло на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка, однако улучшало его

систолическую и диастолическую функцию. Сочетанная терапия эналаприлом с мексикором и милдронатом, в сравнении с монотерапией эналаприлом, усиливала регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, способствовала коррекции его систолической и диастолической дисфункции. При этом позитивное влияние комбинированного лечения мексикором и эналаприлом на внутрисердечную гемодинамику выражено в большей степени, чем при сочетанной терапии милдронатом и эналаприлом.

Таким образом, включение цитопротекторов мексикора и милдроната в состав комплексной гипотензивной терапии β -адреноблокаторами или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента способствовало повышению их эффективности, при этом позитивное влияние цитопротекторов в большей степени было выражено при их сочетанном использовании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, оказывающих воздействие на эндотелиальную функцию.

Мексикор, в сравнении с милдронатом, при сочетанном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента оказывал более выраженное положительное воздействие на функцию эндотелия, суточный профиль АД, систолическую и диастолическую функции миокарда левого желудочка, что может быть связано с его более выраженной антиоксидантной активностью. Кроме того, мексикор, увеличивая утилизацию глюкозы, не препятствует окислению жирных кислот. Милдронат, блокируя транспорт жирных кислот в митохондрии, способствует их накоплению, а избыток жирных кислот является легким субстратом для свободнорадикального окисления [11].

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом с цитопротекторами мексикором или милдронатом у больных гипертонической болезнью способствует более эффективной коррекции суточного профиля артериального давления, эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сердца и сосудов, улучшению систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка.

2. Применение при эссенциальной артериальной гипертензии β -адреноблокатора метопролола с мексикором или милдронатом улучшает состояние сосудистой стенки и внутрисердечную гемодинамику, но в меньшей степени, чем при сочетанной терапии эналаприлом с цитопротекторами.

3. Применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента мексикора у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией

представляется более целесообразным, чем использование милдроната.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 9-14
2. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты - цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 6. – С. 66-74.
3. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 132.
4. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2003. – № 3. – С. 56–59.
5. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.
6. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 4–19.
7. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах // Русский медицинский журнал. – 1997. – № 5. – С. 551–558.
8. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 11–15.
9. Калвиньи И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. – Рига: ПАО «Grindex», 2001. – 5 с.
10. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 69–74.
11. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 49–56.
12. Михин В.П., Болдина Н.В., Чернятина М.А. и др. Эффективность кардиоцитопротектора мексикора в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериаль-

- ной гипертонии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 43–48.
13. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2002. – № 3. – С. 4–8.
14. *Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Михин В.П.* Кардиопротекторы мексикор и эмоксипин при лечении гипертонического криза // *Рязанский медицинский вестник*. – 2004. – № 21. – С. 14–18.
15. *Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Бойцов С.А. и др.* Мексикор® – новый подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний // *Агрокурорт (Научно-практический журнал)*. – 2006. – № 2. – С. 20–32.
16. *Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др.* Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2005. – № 6. – Ч. 1. – С. 15–24.
17. *Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др.* Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения российской федерации // *Российский кардиологический журнал*. – 2006. – № 4. – С. 45–50.
18. *Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. et al.* Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectine and soluble P-selectine levels in hypertensive patients // *J Hypertens*. – 2006. – Vol. 24. – P. 591–596.
19. *Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T.* Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction // *Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 64. – P. 157–160.

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО МИОКАРДИАЛЬНОГО ЦИТОПРОТЕКТОРА И ЕГО ФАРМАКОДИНАМИКА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

Михин В.П.*, Покровский М.В., Гуреев В.В., Чернова О.А., Алименко Ю.В., Богословская Е.Н.
Курский государственный медицинский университет Росздрава, Курск; ООО “ЭкоФармИнвест”, Москва

Резюме

Изучено противоишемическое действие высоких доз кардиоцитопротектора Мексикора (0,014 г/кг/сут, 0,019 г/кг/сут) у кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда и противоишемическое действие Мексикора (0,4 г/сут) у больных острым коронарным синдромом (ОКС). Установлена способность Мексикора в эксперименте уменьшать в миокарде зону некроза и значение отношения зона некроза/зона ишемии в сравнении с контрольной группой животных. При ОКС Мексикор ускоряет восстановление диастолической функции левого желудочка и снижает уровень прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, Мексикор, клиника, эксперимент.

Проблема сохранения жизнеспособности миокарда при острой ишемии остается одной из самых значимых в современной клинической и экспериментальной кардиологии. Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику фибринолитических средств, обеспечивающих лизис внутрисердечных тромбов при остром коронарном синдроме, эффективных методов ангиопластики, избежать формирования очага некроза в миокарде зачастую не удается. В этой связи особое значение приобретают цитопротективные препараты, позволяющие сохранить жизнеспособность тканей в зоне ишемии, сократить объем повреждения миокарда и ускорить восстановление функциональной активности мышцы сердца в зоне гибернации [1]. В основе действия современных кардиоцитопротекторов лежит их способность уменьшать физиологическую потребность тканей в кислороде за счет оптимизации внутримитохондриального энергообмена путем активации синтеза АТФ за счет окисления глюкозы и уменьшения использования жирных кислот в метаболической цепи образования АТФ. При этом на образование одной молекулы АТФ за счет окисления глюкозы требуется на 30-35% кислорода меньше, чем при окислении жирных кислот.

В ряде отечественных экспериментальных и клинических исследований показана противоишемическая эффективность отечественного миокардиального цитопротектора – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (Мексикора). Препарат имеет комплексный механизм действия за счет обеспечения кардиомиоцитов сукцинатом (янтарной кислотой), активацией сукцинатдегидрогеназного пути окисления глюкозы, менее кислородзависимых фрагментов цикла Кребса и элементов цитохромной цепи [2]. При этом Мексикор не оказывает прямого

действия на бета-окисление жирных кислот, как это наблюдается при использовании других цитопротекторов: триметазидин непосредственно блокирует бета-окисление в митохондриях [3], милдронат блокирует поступление жирных кислот в митохондрии. В первом случае это может приводить к накоплению недоокисленных жирных кислот в митохондрии, где они послужат субстратом для свободнорадикальных процессов, в обоих случаях может возникать дефицит жирных кислот как субстрата окисления для синтеза АТФ в митохондриях, что, в условиях достаточной оксигенации тканей (в перифокальной зоне инфаркта, зоне реперфузии), приводит к усугублению ишемии, расширению зоны повреждения. Косвенным подтверждением вышесказанного служат результаты внутривенного применения раствора триметазида в острый период инфаркта миокарда (исследование PPIDD, [4]), не подтвердившего его позитивное влияние на течение острого инфаркта, в связи с чем парентеральные формы триметазида в клинической практике в настоящее время не используются, хотя противоишемические свойства триметазида у пациентов с хроническими формами ИБС хорошо известны [5] и определяют показания к его использованию у этой категории больных.

Следует учесть, что цитопротективный эффект Мексикора во многом определяется его антиоксидантными свойствами, позволяющими защитить кардиомиоциты от повреждения свободными радикалами, образующимися в миокарде в зонах ишемии, особенно в период реперфузии [6,7], что особенно важно при использовании в лечебной программе острого коронарного синдрома фибринолитиков и чрескожной ангиопластики [8]. Были продемонстрированы положительные эффекты

Таблица 1

Величина зоны некроза и ишемии у кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда на фоне применения Мексикора (M±m)

Доза, г/кг/сут	Зоны, %		
	Ишемии (n=8)	Некроза (n=8)	Некроза/ ишемии (n=8)
Контроль	31,25±4,28	23,09±3,9	72,02±3,94
Мексикор 0,011 г/кг	33,06±3,49	18,03±2,05*	55,00±3,97 ^v
Мексикор 0,019 г/кг	36,84±2,37	15,24±1,43*	41,47±3,19 ^v

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контролем. v – p<0,05 различия между группами с различными дозовыми режимами.

Мексикора при экспериментальном коронароокклюзионном инфаркте миокарда в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг in vivo, а также инверсия кардиопротективного эффекта препарата при увеличении дозы до 100 мг/кг [9].

Клинические исследования в этой области свидетельствуют о способности Мексикора уменьшать выраженность окислительного стресса, ускорять восстановление функциональной активности левого желудочка при инфаркте миокарда, его использование при остром коронарном синдроме без подъема ST приводило к уменьшению частоты, продолжительности и выраженности ишемии миокарда, ускорению стабилизации стенокардии [10,11]. Однако, зависимость противоишемических эффектов Мексикора в высоких терапевтических дозах остается не изученной, так как недостаточно данных о влиянии Мексикора на исход острого коронарного синдрома при ИБС.

Цель работы – доказать наличие кардиоцитопротективных эффектов Мексикора в высоких терапевтических дозах в эксперименте на лабораторных животных и определить характер влияния препарата на функциональную активность миокарда у больных с острым коронарным синдромом.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на лабораторных кроликах массой 2 – 2,5 кг; препарат вводили в дозах 0,011 и 0,019 г/кг внутривенно за 30 минут до коронароокклюзии. Инфаркт миокарда (ИМ) воспроизводится на наркотизированных животных путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка левого предсердия с последующей регистрацией ЭКГ во II стандартном отведении в течение 20 минут.

Размеры зон ишемии и некроза определяли при помощи дифференциального индикаторного метода.

Таблица 2

Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка больных ОКСб/ST на фоне лечения Мексикором (M±m)

Показатели	Группы: основная (n=20); контрольная (n=20)	Срок наблюдения, сут		
		1	5	10
%EF	Контроль	56,4±1,3	55,1±1,4	58,8±1,3
	Основная	52,1±1,2	54,9±1,2	57,8±1,2*
УИ ЛЖ л/мин м ²	Контроль	53,8±2,1	58,6±2,3	59,7±2,2
	Основная	51,7±2,0	55,4±2,5	56,1±2,3
АТ _Е , мсек	Контроль	92,3±4,2	94,3±4,4	108,7±5,2*
	Основная	84,2±3,6	101,3±5,3*	113,3±6,2*
АТ _А , мсек	Контроль	95,3±6,0	98,4±6,3	96,7±6,1
	Основная	82,7±4,3	86,7±4,8	95,3±5,5
DT _Е , мсек	Контроль	186,7±7,2	166,1±5,9	152,7±5,4*
	Основная	152,7±4,7	180,4±6,7	139,3±7,8*
DT _А , мсек	Контроль	96,7±6,1	88,7±5,7	88,7±5,0
	Основная	86,4±4,9	112,7±5,9*	110,2±5,6*
V _Е , см/сек	Контроль	62,5±4,9	64,8±5,0	71,3±4,2*
	Мексикор	61,4±4,3	74,1±4,9*	80,0±4,0*
V _А , см/сек	Контроль	68,3±4,0	63,3±3,1	63,3±3,2
	Основная	69,1±5,1	60,4±2,6*	61,1±2,1
IVCT, мсек	Контроль	81,3±4,0	74,7±3,8	76,7±4,1
	Основная	74,0±3,5	82,4±4,1	80,7±3,8
IVRT, мсек	Контроль	120,7±5,9	127,3±6,0	123,3±4,6
	Основная	122,7±4,8	103,3±4,1*	102,4±3,3*

Примечание: * – p<0,05 (в сравнении с показателем до лечения в / сут).

Таблица 3

Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка больных ОКС6ST на фоне лечения Мексикором (M±m)

Показатели	Группа	Срок наблюдения, сут		
		1	5	10
%EF	Контроль	56,4±1,3	55,1±1,4	58,8±1,3
	Основная	52,1±1,2	54,9±1,2	57,8±1,2*
УИ ЛЖ л/мин м ²	Контроль	53,8±2,1	58,6±2,3	59,7±2,2
	Основная	51,7±2,0	55,4±2,5	56,1±2,3
АТ _Е , мсек	Контроль	92,3±4,2	94,3±4,4	108,7±5,2*
	Основная	84,2±3,6	101,3±5,3*	113,3±6,2*
АТ _А , мсек	Контроль	95,3±6,0	98,4±6,3	96,7±6,1
	Основная	82,7±4,3	86,7±4,8	95,3±5,5
DT _Е , мсек	Контроль	186,7±7,2	166,1±5,9	152,7±5,4*
	Основная	152,7±4,7	180,4±6,7	139,3±7,8*
DT _А , мсек	Контроль	96,7±6,1	88,7±5,7	88,7±5,0
	Основная	86,4±4,9	112,7±5,9*	110,2±5,6*
V _Е , см/сек	Контроль	62,5±4,9	64,8±5,0	71,3±4,2*
	Мексикор	61,4±4,3	74,1±4,9*	80,0±4,0*
V _А , см/сек	Контроль	68,3±4,0	63,3±3,1	63,3±3,2
	Основная	69,1±5,1	60,4±2,6*	61,1±2,1
IVCT, мсек	Контроль	81,3±4,0	74,7±3,8	76,7±4,1
	Основная	74,0±3,5	82,4±4,1	80,7±3,8
IVRT, мсек	Контроль	120,7±5,9	127,3±6,0	123,3±4,6
	Основная	122,7±4,8	103,3±4,1*	102,4±3,3*

Примечание: основная группа – n₁=20; контрольная группа – n₂=20; * – p<0,05 (в сравнении с показателем до лечения в 1 сут.).

Через 30 минут после коронарной окклюзии животное забивали. Извлеченное сердце перфузировали 0,025% раствором синьки Эванса под давлением 135 см водного ст. до темно-синего окрашивания его интактных отделов. Поперечные срезы миокарда производили через каждые 0,8 см, начиная с уровня 0,8 см ниже места наложенной лигатуры. Срезы фотографировали. Затем срезы миокарда помещали в емкость, содержащую фосфатный буфер (рН 7,4) и 1 мг/мл трифенилтетразолиябромид. Соотношение масс участков ткани и буфера составляло 1:9. Бюксы помещали в термостат, инкубировали при 37⁰ С для образования красного формазана, после чего повторно фотографировали. Подсчет площадей интактного, ишемизированного и некротизированного миокарда производили на уровне 0,8 см ниже места наложения лигатуры.

В качестве критериев оценки кардиопротективного действия препаратов служили: величина зоны некроза, зоны ишемии, отношение зоны некроза к зоне ишемии, содержание жидкости в легочной ткани.

Выбранные в эксперименте дозы препарата с учетом межвидового расчета доз [12,13,14] по Хабриеву Р.У., соответствовали 0,8 и 0,14 г/сут для человека.

Клиническая часть исследования включала 128 больных ИБС с ОКС, которым не была показана тромболитическая терапия, разделенных на рандомизированные группы. Первая группа включала 40

мужчин в возрасте 52,3±3,6 лет с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС6ST) с отсутствием повышения уровня креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) и отрицательной реакцией на тропонин Т в крови; II группу составили 88 больных ОКС с подъемом ST (ОКС ST) в возрасте 53, 4±1,2 г, имеющих в крови превышающий верхнюю границу нормы более чем в 2 раза уровень КФК МВ, позитивный тест на тропонин Т (более 0,03 мг/мл). При анализе ЭКГ среди больных ОКС ST выделялись лица, имеющие глубокий Q.

Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы – основную и контрольную (соответственно, по 20 человек для I гр. и по 44 человека для II гр.) Все группы больных получали традиционное лечение – аспирин, гепарин, бета-адреноблокаторы (метопролол 100-150 мг/сут), при необходимости – пролонгированные нитраты, наркотические анальгетики (морфин) для купирования болевого синдрома. Терапия больных основных подгрупп включала Мексикор – 400 мг – дважды в сутки в течение 10 дней парентерально- внутривенно и внутримышечно, затем внутрь в виде капсул в течение последующих 14 дней.

У больных ОКС оценивали диастолическую функцию левого желудочка с помощью импульсно-волновой доплерэхокардиографии [15] на аппарате “Toshiba” и “Sonos-500” на 1-е, 5-е, 10-е сут наблюдения у больных с нестабильной стенокардией (НС); на 1-е, 7-е, 14-е и 24-е сут – у больных острым ИМ (у которых ОКС ST реализовался развитием инфаркта)

Таблица 4

Исходное содержание КФК МВ, тропонина Т, NT-proBNP у больных ОКС (M±m)

Параметры	ОКС ST Q	ОКС ST	ОКС6ST
КФК МВ мг/мл	158,4±2,8	61,1±2,0	25,1±1,3
Тропонин Т мг/мл	1,1±0,04	0,68±0,026*	0,03±0,01
NT-proBNP мг/мл	1045±42,7	492±20,3*	289±13,2

с расчетом времени ускорения (AT_E, AT_A), замедления (DT_E, DT_A) и средней скорости (V_E, V_A) трансмитрального потока, времени изоволемиического сокращения и расслабления левого желудочка (IVCT, IVRT) [16].

Полученные результаты обработаны статистически с использованием разностного метода Стьюдента, критериев χ^2 и критерия Фишера.

Результаты

Наложение лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии у кроликов в группе контрольных животных приводило к развитию некроза миокарда, размер которого составил $72,02 \pm 3,94$ % от зоны ишемии. Применение препарата в указанных дозах приводило к статистически значимому снижению площади участка некроза в зоне ишемии по отношению к группе контрольных животных (табл.1). В частности, в дозе 0,014 г/кг и 0,024 определялся четкий дозозависимый эффект Мексикора: различия ($p < 0,05$) с контролем величины зоны некроза на срезах миокарда составляли более 34% и 22% от площади некроза, соответственно. Более наглядны противоишемические эффекты Мексикора при сравнении значения отношения некроз/ишемия: различия с контролем составляют более 17 и 31 в абсолютных числах, соответственно. Менее выраженные различия в величине зоны ишемии в основных группах и в контроле обусловлены динамическим переходом зоны ишемии в зону с нормальным метаболизмом и сокращением зоны некроза за счет ее перехода в зону ишемии. При этом зависимость доза-эффект не вызывает сомнения.

Эффекты более высоких доз Мексикора, по всей видимости, заключается не только в сохранении

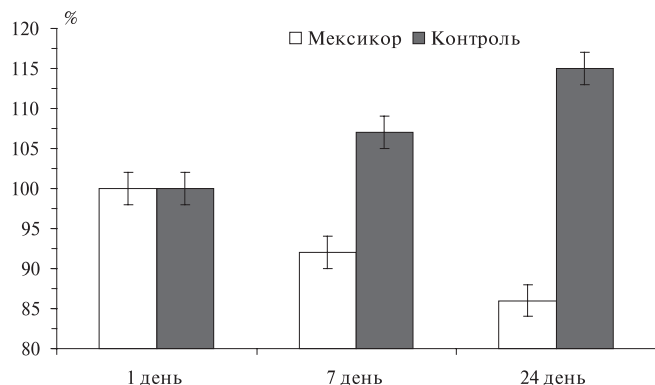


Рис. 1. Изменение содержания NT-proBNP в крови больных ОКС ST Q на фоне терапии Мексикором.

большого объема жизнеспособного миокарда в ближайшее время после коронароокклюзии, но и в увеличении времени до появления в нем необратимых изменений, что позволяет ишемизированному миокарду сохранить жизнеспособность до открытия коллатералей [17,18,19].

У больных ОКС обеих групп доплерэхокардиографические параметры трансмитрального потока соответствовали I типу диастолической дисфункции левого желудочка и характеризовались замедлением скорости падения давления в левом желудочке, снижением скорости нарастания пика E, удлинением IVRT, компенсаторным усилением систолы предсердий (увеличением амплитуды пика A) и укорочением IVCT (табл. 2,3).

У больных ОКС6ST (табл.2) Мексикор к 10 сут терапии ускорял нормализацию некоторых параметров трансмитрального потока: AT_E к 5 сут возрастало на 19,9%, к 10 – на 34,6%, в то время как в контрольной подгруппе этот показатель достоверно возрастал лишь к 10-м сут на 17,8%. Значение DT_A в подгруппе сравнения за период наблюдения не изменялось, а у больных, получавших Мексикор, значение DT_A к 5-м и 10-м сут наблюдения возрастало соответственно на 30,4 % и 27,5%. Скорость трансмитрального потока E при лечении Мексикором начинала увеличиваться раньше, чем в группе сравнения – с 5-х сут на 20,7 %, к 10-м сут – на 30,3%, в то время как только при традиционной терапии V_E возрастала на 14,1% лишь к 10-м суткам. В отличие от подгруппы сравнения, где значение IVRT не менялось, IVRT при лечении Мексикором уменьшалось к 5-м сут на 15,6% и сохранялось на достигнутом уровне. Различия между подгруппами достоверны ($p < 0,05$).

У больных ОКС ST время изоволемиического расслабления (IVRT) существенно превышало норму в 1-е сут болезни в обеих подгруппах. При лечении Мексикором к 14-м сут наблюдалось его уменьшение (на 17,0%), в то время как аналогичное уменьшение значения IVRT (на 15,2 %) в подгруппе сравнения наблюдалось лишь к 24-м суткам. Анализ динамики изменения параметров трансмитрального потока в обеих подгруппах больных ОКС ST показал достоверную способность Мексикора ускорять их нормализацию, что свидетельствовало о благоприятном воздействии Мексикора на параметры трансмитрального потока и диастолическую функцию миокарда левого желудочка (табл.3) В частности, скорость трансмитрального потока E при лечении Мексикором

к 7 сут увеличивалась на 13% в сравнении с исходным значением, а в контрольной группе – лишь на 5% ($p < 0,05$), к 14 сут величина V_E в основной группе возросла на 22%, а в контрольной – только на 13% и лишь к 24 сут приближалась к уровню в основной группе. Значение V_A в основной группе, напротив, снижалось на 24% в сравнении с исходным и сохранялось на достигнутом уровне до 24 сут, в контрольной группе снижение величины V_A начиналось позднее – лишь с 14 сут и составляло 15% ($p < 0,05$). Соотношение пиков Е/А (основной параметр, характеризующий степень диастолической дисфункции левого желудочка) в основной группе начинало возрастать уже к 7 сут лечения и достигало значения 1,15 и 1,22, соответственно, к 14 и 24 сут, в то время как в контрольной группе значение Е/А увеличивалось лишь к 14 сут и на протяжении всего периода наблюдения было достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в основной – 0,97 и 0,98.

Указанные эффекты Мексикора, вероятно, объясняются улучшением энергетического обмена в зоне ишемии или перинфарктной зоне и восстановлением коллатерального кровотока [20], что приводит к переходу ишемизированного либо гибернирующего миокарда в активное состояние [7,21].

При оценке уровня прогормона мозгового натрия – уретического пептида (NT-proBNP) в крови обследованных больных было установлено, что в группе ОКС ST Q зарегистрирован высокий уровень NT-proBNP, который был выше 900 мг/мл, а у больных ОКС бST он был ниже 300 мг/мл (табл.4). При анализе взаимосвязи между характером изменения уровня биохимических маркеров было установлено, что появлению патологического зубца Q на ЭКГ у больных ОКС ST предшествовало более значимое повышение уровня NT-proBNP, значение которого находилось в тесной корреляционной связи с концентрацией КФК МВ ($r = 0,67$, $p < 0,05$) и тропонином Т ($r = 0,59$, $p < 0,05$). При этом статистически значимое увеличение NT-proBNP предшествовало повышению остальных исследуемых энзимов. У больных с ОКС ST без Q на ЭКГ уровень

NT-proBNP был достоверно ниже, чем в группе больных с ОКС ST Q, но степень его повышения также находилась в достаточно высокой корреляционной зависимости с изменением КФК МВ ($r = 0,54$, $p < 0,05$) и тропонином Т ($r = 0,64$, $p < 0,05$) и по времени опережала увеличение последних. У больных ОКС бST (у которых в дальнейшем не зарегистрировано развитие инфаркта миокарда) изменения NT-proBNP были еще менее значимы и сопровождалась отсутствием какой-либо существенной динамики со стороны КФК МВ и тропонина Т.

У больных ОКС ST (Q), получавших Мексикор, в отличие от больных, получавших традиционную терапию (рис.1), уровень NT-proBNP снижался на 7,8% и 14,4%, в то время как в группе сравнения он возрастал на 6,8% и 15% соответственно ($p < 0,05$).

Учитывая, что уровень NT-proBNP может служить биохимическим маркером выраженности сердечной недостаточности и отражает нарушение сократительной способности миокарда, ведущее к экспрессии системы NT-proBNP в миокарде [22], можно считать, что Мексикор способствует восстановлению сократительной активности миокарда, а динамика содержания NT-proBNP в крови согласуется с изменениями параметров диастолической дисфункции левого желудочка.

Таким образом, в экспериментальных моделях острого инфаркта миокарда на кроликах Мексикор в дозах, превышающих соответствующие терапевтические дозы для человека, оказывает дозозависимое противоишемическое действие, которое выражается в сокращении зоны некроза и величины соотношения объемов зон некроза/ишемии в миокарде. Включение в комплексную терапию ОКС Мексикора позволяет ускорить восстановление диастолической функции миокарда левого желудочка, улучшить его сократительную активность, что приводит к уменьшению продукции NT-proBNP в миокарде. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности Мексикора при остром коронарном синдроме и перспективности дальнейшего изучения возможностей увеличения суточных терапевтических доз препарата.

Литература

1. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004.- №6.- С.21-25.
2. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим. фарм. журнал 1990.- №8.- С. 8-11.
3. Калвиньш И. Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova 2002.- №3.- С. 3-15.
4. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial// Eur. Heart. J. 2000.-V.21.- p.1537-1546.
5. Сыркин АЛ, Долецкий АА. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца// Клиническая фармакология и терапия. 2001.- N10(1).- С.1 – 4.
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука; 2001.
7. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
8. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва: РКНПК МЗ РФ; 2001.
9. Воронина В.А. Отечественный препарат нового поколения МЕКСИДОЛ®: основные эффекты, механизм действия, применение. Москва, – 2005 г.
10. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Тер. Архив 2004.- №4.-С.60-65.
11. Сернов Л.Д., Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности мексикора// Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2004. – N1. –С. 24-28.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. чл.-корр.

- РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Издательство “Медицина”, 2005. – 832 с.: ил.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фесенко. Минздрав РФ. ЗАО “ИИА Ремедиум” Москва, 2000. – 398с.
 14. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
 15. Фейгенбаум Х. Эхокардиография М: Видар 1999. 336-384.
 16. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М: Видар 1999, С.128-160.
 17. Клебанов Г.И., Капитанов А.Б., Теселкин Ю.О. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Биол. Мембраны, 1998.- N15.- С. 227-237.
 18. В.П. Михин. Кардиопротектор Мексикор – новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии/ Под ред. В.П. Михина. Москва, 2008, 52с.
 19. Корокин М.В., Пашин Е.Н., Бобраков К.Е. и др. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-окси-пиридина // Научно-практический вестник “Человек и здоровье”, Курск, 2009, №4, с.8-12.
 20. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202-208.
 21. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В. и др. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора. // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2003. N2. – С. 23-26.
 22. Михин В.П. Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Российский кардиологический журнал. 2009.- N1.- С. 49-56.

Abstract

Anti-ischemic effects of high-dose cardiac cytoprotector Mexicor (0,014 g/kg/d, 0,019 g/kg/d) were examined in rabbits with experimental myocardial infarction. In addition, anti-ischemic activity of Mexicor (0,4 g/d) was assessed in patients with acute coronary syndrome (ACS). It has been demonstrated that Mexicor reduced the size of infarction area and decreased the ratio “necrosis area / ischemia area”, compared to the control animals. In ACS patients, Mexicor facilitated faster recovery of left ventricular diastolic function, and also decreased blood levels of NT-proBNP.

Key words: Myocardial infarction, acute coronary syndrome, Mexicor, clinical settings, experiment.

Поступила 11/02 – 2011

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина, Г. П. Дудченко

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов,
кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

УДК 616:12-008.46-085.224

В работе приведены результаты нескольких клинических исследований, проводимых в 2008–2014 гг. на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета, посвященных оценке кардио-, нефро-, гепатопротективных эффектов миокардиальных цитопротекторов при их использовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и метаболическим синдромом (МС) или СД 2-го типа. Установлены кардио-, нефро-, гепатопротективные эффекты препаратов, положительное влияние мeldonия и 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцината на показатели липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентность, проявления хронического системного воспаления, антиоксидантные свойства.

Ключевые слова: мeldonий, 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат, органопротективные, метаболические эффекты.

М. Е. Statsenko, S. V. Turkina, N. N. Shilina, G. P. Dudchenko

POTENTIAL OF MYOCARDIAL CYTOPROTECTORS USED IN COMBINED THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN IN PATIENTS WITH DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM

The article presented the results of a number of clinical studies conducted in 2008–2014 by the department of internal diseases of the faculties of pediatrics and dentistry. The studies aimed to assess cardio-, nephro- and hepatoprotective effects of myocardial cytoprotectors used in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome or diabetes mellitus type 2. We revealed cardio-, nephro-, and hepatoprotective effects of the drugs under study, a positive effect of meldonium and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the indicators of lipid and carbohydrate metabolism, insulin resistance, manifestations of chronic systemic inflammation as well as their antioxidant properties.

Keywords: meldonium, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, organ-protective metabolic effects.

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), что, безусловно, связано с использованием 7 классов основных лекарственных средств (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторов, антагонистов рецепторов к альдостерону, диуретиков, сердечных гликозидов, этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот), более половины из которых относятся к нейрогормональным модуляторам. Однако, несмотря на это, применение этих препаратов гемодинамического

и нейрогормонального действия, обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, может быть ограничено не только условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, но и присутствием «метаболического ремоделирования миокарда» [13], опосредованного часто встречающимися сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ожирением, метаболическим

синдромом (МС). Сочетание ХСН с СД, МС снижает качество жизни и драматически ухудшает прогноз выживаемости пациентов с ХСН [8, 12]. Отягощающее воздействие СД и МС на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом взаимосвязанных механизмов, прежде всего группой факторов сердечно-сосудистого риска, входящих в синдром инсулинорезистентности (ИР): дислипидемией, артериальной гипертензией, ожирением и воспалением. Все эти факторы способствуют формированию ИР-кардиомиопатии [14], которая характеризуется склонностью к высокой сердечно-сосудистой летальности [9], аритмогенностью [11], высокой частотой встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка [10].

Использование миокардиальных цитопротекторов (МЦ) представляется интересным и оправданным. МЦ не только оптимизируют процессы образования и расхода энергии, корригируют функции дыхательной цепи, но и способствуют нормализации баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственно влияя на кардиомиоциты, что повышает их выживаемость в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда». Таким образом, по направленности своего действия метаболические средства принципиально отличаются от препаратов гемодинамической и нейрогормональной коррекции [1].

Дополнительным преимуществом цитопротективной терапии является способность повышать энергосберегающую или энергосинтезирующую функцию не только кардиомиоцитов, но и любой клетки, оказывая одновременное положительное воздействие на несколько органов и систем (сердце, мозг, сетчатка глаза, почки, печень, мышечная система), что способствует улучшению функционального состояния органов-мишеней, что было продемонстрировано нами в ранее проведенных исследованиях [3]. Универсальность такого действия объясняется общностью метаболических процессов в различных тканях человеческого организма и широким спектром метаболических эффектов этих препаратов: антиоксидантным, антигипоксическим, снижением содержания лактата в клетке, восстановлением электрического потенциала клеточных мембран, поддержанием метаболизма на минимальном эффективном уровне в условии хронической гипоксии (переключение на O_2 -экономный путь окисления глюкозы вместо β -окисления жирных кислот, активация резервного сукцинат-дегидрогеназного окисления в цикле трикарбоновых кислот). Миокардиальные цитопротекторы способствуют потенцированию действия сердечно-сосудистых средств (коронаролитиков за счет защиты NO и эндотелия от действия свободных радикалов;

антиаритмиков за счет повышения электрической стабильности миокарда, тромболитиков и антиагрегантов за счет улучшения местной реологии).

В качестве кардиальной цитопротективной терапии у больных с ХСН ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена, безусловно, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК): р-FOX-ингибиторы (мельдоний, триметазидин) и 2-этил-6-метил-3-оксипирдина сукцинат (ЭМОПС). ЭМОПС (мексидол, мексикор) – синтетический антиоксидант из группы 3-оксипиридинов, в химическом отношении представляющий собой соль, образованную янтарной кислотой и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридином. В ходе проводимых нами многолетних исследований, продемонстрированы значимые *кардиопротективные эффекты* обоих препаратов при их назначении в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД и МС [2, 4, 6]. При их 16-недельном использовании (мельдоний назначался в суточной дозе 1000 мг, мексикор – 400 мг) установлен значимый антиангинальный эффект обоих препаратов, а также повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни пациентов по результатам Миннесотского и Сиэтлского опросников [2, 4, 6]. Отмеченные положительные эффекты опосредованы тем, что, несмотря на различия локализации их фармакологического эффекта, препараты из группы МЦ, к которым относятся мельдоний (подавление транспорта и окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях) и ЭМОПС (прямая стимуляция окисления глюкозы и улучшение транспорта энергетического субстрата в митохондриях), уменьшают потребность ишемизированного миокарда в кислороде. Обращает на себя внимание способность обоих препаратов замедлять прогрессирование сердечной недостаточности. В группе ХСН и СД 2-го типа отмечено статистически значимое снижение ФК тяжести ХСН, более выраженное как в группе приема мельдония (Δ , % –19 vs –14 % в группе контроля), так и ЭМОПС (Δ , % –18,5 vs –11,2 % в группе контроля).

Ремоделирование сердца формируется в раннем периоде после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и может носить различный характер, ишемическое ремоделирование в этот период – это динамический, обратимый процесс. Безусловно, основным методом его профилактики является своевременная реперфузия миокарда, однако понимание сущности нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при инфаркте миокарда, описание новых адаптационных ишемических синдромов (оглушенность, гибернация миокарда) определяет целесообразность назначения МЦ как

можно в более раннем периоде от начала ИМ. В одном из клинических исследований нами была продемонстрирована возможность мельдония, при его использовании в составе комбинированной терапии больных в раннем постинфарктном периоде (3–4 неделя после перенесенного инфаркта миокарда) на толерантность к физической нагрузке. Так, по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), в группе пациентов, получающих мельдоний, отмечено возрастание этого показателя на 22,4 % vs 17,9 % в контрольной группе ($p < 0,05$). Положительное влияние мельдония уже в течение 10–14 дней дополнительно к базисной терапии на течение ХСН в раннем постинфарктном периоде подтверждено уменьшением уровня NT-proBNP у пациентов, получающих мельдоний, на 16,6 % [с $(494,9 \pm 209,5)$ до $(412,4 \pm 131,4)$ фмоль/мл, $p < 0,05$], тогда как в группе пациентов, принимающих только препараты базисной терапии, уровень NT-proBNP уменьшился на 4,8 % [с $(486,3 \pm 238,8)$ до $(462,6 \pm 206,3)$ фмоль/мл, $p < 0,05$]. В этом же исследовании применение мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН в ходе 10–14-дневного парентерального использования сопровождалось выраженным антиангинальным эффектом, достоверным урежением приступов стенокардии (на 78,7 % в основной vs 20,3 % в контрольной группе) и уменьшением потребности в нитроглицерине до $1,2 \pm 0,12$ vs $1,83 \pm 0,19$ раз применений нитроспрея в неделю в основной группе vs в группе контроля ($p < 0,05$).

16-недельный дополнительный прием МЦ пациентами с ХСН и МС, СД типа сопровождался их положительным влиянием на показатели геометрии левого желудочка. В группе мельдония (пациенты с ХСН и МС) произошло достоверное уменьшение суммарного количества больных с неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) – концентрической гипертрофией (КГ) ЛЖ и эксцентрической гипертрофией (ЭГ) ЛЖ. При назначении мельдония по сравнению с группой базисной терапии ХСН отмечен рост числа больных с нормальной геометрией левого желудочка (НГ ЛЖ) (Δ , % 25,1 vs 5,6 % в группе контроля, $p < 0,05$). При назначении ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС частота встречаемости НГ ЛЖ увеличилась на 7,4 % vs 5,6 % в группе базисной терапии ($p > 0,05$). Более значимый эффект мельдония на показатели ремоделирования левого желудочка у пациентов с ХСН и МС, по нашему мнению, опосредован статистически значимым снижением уровня ТГ после 16-недельной терапии мельдонием, что сопровождалось появлением достоверной корреляции уровня триглицеридов крови и ИММЛЖ ($r = 0,72$, $p < 0,05$) у этой категории пациентов.

Прием мельдония и ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС

и СД 2-го типа сопровождался положительным влиянием препаратов на показатели диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Так, в группе больных с МС, дополнительно принимавших и мельдоний, и ЭМОПС отмечено достоверное увеличение доли пациентов с I стадией ДД за счет снижения количества больных со II и III стадиями по окончании 16-недельной терапии ($p < 0,05$) [7].

Возможности цитопротективной терапии мельдонием и ЭМОПС не ограничиваются только выраженным кардиопротективным эффектом. В ходе нескольких клинических исследований нами отмечен *нефропротективный потенциал препаратов*, что, прежде всего, ассоциировалось с нормализующим влиянием на фильтрационную функцию почек, во всех проводимых исследованиях. Установлено достоверное увеличение СКФ и снижение процента больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в группах больных с ХСН и МС или СД 2-го типа, принимающих мельдоний и ЭМОС в составе комбинированной терапии. Нейропротективное действие мельдония у пациентов с ХСН и МС, по данным проведенных исследований, может быть опосредовано влиянием препарата на уровень общего холестерина, что ассоциировалось с увеличением СКФ ($r = -0,3$, $p < 0,05$) и снижением степени выраженности микроальбуминурии – МАУ ($r = 0,32$, $p < 0,05$). Кроме того, выявлена достоверная прямая связь между уровнем триглицеридов (ТГ) крови после проведенного 16-недельного лечения с включением в состав базисной терапии мельдония и МАУ ($r = 0,43$, $p < 0,05$), а также умеренная обратная связь уровня ТГ и СКФ ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Отмеченное нами *метаболически позитивное влияние* обоих препаратов не ограничивались показателями липидного обмена (гиполипидемическое действие ЭМОПС проявляется более значимым снижением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, мельдония – триглицеридов). Установлен благоприятный эффект как мельдония, так и ЭМОПС при их использовании в составе 16-недельной терапии ХСН у пациентов с нарушениями углеводного обмена на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентность [5, 7]. Кроме того, в качестве антиоксидантов оба препарата снижали уровень продуктов перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также оказывали значимое положительное влияние на активность таких антиоксидантных ферментов, как каталаза и супероксиддисмутаза. Во всех исследованиях отмечено статистически значимое снижение содержания С-реактивного белка, а также маркеров хронического системного воспаления. Полученные нами результаты представлены в табл. 1, 2.

**Влияние терапии 2-этил-6 метил-3 гидроксипиридина сукцината
в составе комбинированной терапии у больных с ХСН и МС или СД 2-го типа
в ходе 16-недельной терапии на метаболические показатели**

Показатель	Группа 1 (ХСН + МС)						Группа 2 (ХСН + СД 2 типа)					
	Основная группа, n=40			Контрольная группа, n=30			Основная группа, n=30			Контрольная группа, n=30		
	Исходно	16 нед.	Δ, %	Исходно	16 нед.	Δ, %	Исходно	16 нед.	Δ, %	Исходно	16 нед.	Δ, %
Липидный обмен												
ОХС, ммоль/л	5,3±0,9	4,8±0,6	-9,4	5,3±0,8	5,0±0,7	-5,7	5,5±1,22	5,24±1,05	0,95	5,33±0,9	5,37±0,65	0,75
ТГ, ммоль/л	1,6±0,5	1,2±0,4	-25*	1,6±0,4	1,5±0,3	-6,3	2,24±1,06	1,66±0,52 [#]	-25,9 [#]	1,54±0,3	1,57±0,25	1,94
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08±0,7	2,5±0,5	-19*	3,07±0,9	2,9±0,8	-5,5	3,08±0,75	2,9±0,96	-5,84 [#]	2,68±0,59	2,75±0,51	2,61
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,2	1,2±0,3	14,3	1,04±0,2	1,1±0,2	5,8	1,14±0,24	1,19±0,25	4,39	1,14±0,17	1,09±0,15	-4,39
ИА, у. е.	4,4±1,2	3,1±0,6	-29,5	4,3±1,1	3,5±0,6	-18,6	3,87±1,37	3,56±0,97	-8,01 [#]	3,7±0,61	3,97±0,59	7,29
Углеводный обмен												
Глюкоза крови, ммоль/л	5,36±2,5	5,10±1,9	-4,9	5,37±0,4	5,32±0,3	-0,9		5,59±0,56	-3,62	5,96±0,62	5,91±0,51	-0,83
ГТТ, ммоль/л	7,45±0,6	7,31±0,7	-1,9	7,46±0,9	7,43±0,6	-0,4	-	-	-	-	-	-
Hb1c, %	-	-	-	-	-	-	7,04±1,8	6,1±1,43*	-13,4	6,77±0,64	6,88±0,55	1,62
Синдром инсулинорезистентности												
БИ, мкЕД/мл	14,8±2,9	13,6±3,2	-8,1*	14,7±3,2	14,6±2,1	-0,7	18,9±7,3	16,4±4,3*	-15,2 [#]	18,6±7,6	18,8±8,4	1,06
Индекс Нома, у. е.	3,54±0,8	3,17±0,8	-10,5*	3,55±0,6	3,49±0,6	-1,7	5,26 ±0,7	3,82±0,6	-27,4 [#]	5,13±0,8	4,75±0,9	-7,4
Синдром окислительного стресса												
ДК, 233 нм, ед. А/мл	0,58±0,18	0,41±0,13*	-29,3 [#]	0,51±0,1	0,46±0,11	9,4	0,58±0,03	0,41±0,02*	-29,3 [#]	0,51±0,02	0,46±0,02	-9,8
МДА, 452 нм, кмоль/мл	6,23±0,89	4,16±1,07*	-33,2 [#]	6,15±1,15	5,78±1,53	-6,0	6,23±0,14	4,16±0,17*	-33,2 [#]	6,15±0,21	5,78±0,28	-6,0
КТ Ег, мкмоль/Н ₂ О ₂ /м л м	535,9± 58,1	628,3± 58,1*	17,3	529,4± 59,1	594,3± 47,12*	12,3	535,9±9,2	628,3±8,4*	17,3	529,4± 10,8	594,3±8,6*	12,3
СОД Ег, у.е./мкл	13,6±1,58	16,4±2,14*	20,6 [#]	13,2±2,9	13,7±2,3	3,8	13,6±0,25	16,4±0,34*	20,6 [#]	13,2±0,53	13,7±0,41	3,8
Синдром хронического системного воспаления												
СРБ, мг/л	21,0±0,7	9,2±0,5	-56,2*	20,4±0,6	16,0±0,8	-21,6	22,4±4,5	10,7±6,3*	-52,2 [#]	21,8±6,9	17,4±8,5	-20,2
ИЛ-1, пг/мл	-	-	-	-	-	-	14,9±3,7	7,97±4,4 [#]	-46,5	15,28±5,8	13,3±4,3	-12,95
ИЛ-6, пг/мл	-	-	-	-	-	-	11,02±7,7	7,1±3,86	-35,57	12,59±4,9	10,1±3,52	-19,7
ФНО-α, пг/мл	-	-	-	-	-	-	22,15±10,7	14,9±3,73 [#]	-32,73 [#]	20,29±9,1	18,03±5,1	-11,14

Примечание: * достоверность различий с показателями до лечения, где $p < 0,05$;

[#] по сравнению с контрольной группой, где $p < 0,05$;

ГТТ-глюкоза крови через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы;

БИ – базальный инсулин;

ДК – диеновые конъюгаты;

МА – малоновый диальдегид;

КТ – каталаза;

СОД – супероксиддисмутаза;

СРБ – С-реактивный протеин;

ИЛ-1 – интерлейкин-1;

ИЛ-6 – интерлейкин-6;

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

**Влияние терапии мельдонием в составе комбинированного лечения
больных с ХСН и МС или СД 2-го типа в ходе 16-недельной терапии
на метаболические показатели**

Показатель	Группа 3 (ХСН + МС)						Группа 4 (ХСН + СД 2 типа)					
	Основная группа, n=30			Контрольная группа, n=30			Основная группа, n=30			Контрольная группа, n=30		
	Исходно	16 нед.	Δ, %	Исходно	16 нед.	Δ, %	Исходно	16 нед.	Δ, %	Исходно	16 нед.	Δ, %
Липидный обмен												
ОХС, ммоль/л	5,4±0,8	5,0±0,7	-7,4	5,3±0,8	5,0±0,7	-5,7	6,0±0,34	5,5±0,37	-8,3	6,2±0,21	5,9±0,19	-4,8
ТГ, ммоль/л	1,7±0,5	1,43±0,4*	-15,9 [#]	1,6±0,4	1,5±0,3	-6,3	2,6±0,21	1,9±0,28* [#]	-26,9	2,6±0,16	2,4±0,22	-7,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,04±0,6	2,8±0,9	-7,9	3,07±0,9	2,9±0,8	-5,5	3,87± 0,24	3,55±0,35	-8,3	3,99± 0,17	3,69±0,5	-7,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	1,08±0,1*	8,0 [#]	1,04±0,2	1,1±0,2	5,8	0,95± 0,25	1,09±0,16	14,7	0,94± 0,12	1,03±0,16	9,6
ИА, у. е.	4,3±1,0	3,3±0,8	-23,3	4,3±1,1	3,5±0,6	-18,6	5,3±0,2	4,0±0,5*	-24,5	5,35±0,3	4,3±0,4*	-19,6
Углеводный обмен												
Глюкоза крови, ммоль/л	5,48±0,5	5,17±0,3	-5,7	5,37±0,4	5,32±0,3	-0,9	6,2±0,4	5,9±0,3	-4,8	6,0±0,2	5,8±0,1	-3,3
ГТТ, ммоль/л	7,47±0,7	7,36±0,4	-1,5	7,46±0,9	7,43±0,6	-0,4	-	-	-	-	-	-
Hb1c, %	-	-	-	-	-	-	7,4±1,7	6,5±1,4* [#]	-12,1	7,1±1,4	6,9±1,5	-2,8
Синдром инсулинорезистентности												
БИ, мкЕД/мл	14,5±2,1	12,8±3,0	-11,7 [#]	14,7±3,2	14,6±2,1	-0,7	18,07± 3,12	16,05±1,52*	-11,2	18,2± 3,74	17,0±3,19	-6,6
Индекс Нома, у. е.	3,61±0,5	3,15±0,9	-12,7 [#]	3,55±0,6	3,49±0,6	-1,7	5,5±0,96	5,36±1,4	-2,54	4,89± 1,6	4,32±1,0	-11,6
Синдром окислительного стресса												
ДК, 233 нм, ед. А/мл	0,37± 0,27	0,31± 0,16*	-16,2	0,35± 0,16	0,33±0,1	-5,7	0,664±0,1	0,39±0,05	-41,3	0,59±0,07	0,47±0,05	-20,3
МДА, 452 нм, мкмоль/мл	6,04±1,6	4,6±1,15*	-23,8 [#]	5,9±1,7	5,7±1,6	-3,4	5,8±0,18	4,6±0,21**	-20,7 [#]	6,9±0,31	6,3±0,30	-8,7
КТ Ег, мкмоль/Н ₂ O ₂ /мл мин	605,7± 46,6	664,5± 35,6*	9,7	583,9± 44,3	600,1± 40,5	2,77	498,2± 13,4	590,2±18,1	18,5	546,5± 11,6	596,4±8,37*	9,14
СОД Ег, у. е./мкл	16,31± 2,3	17,3± 2,58*	6,1 [#]	16,4±4,2	16,7±4,5	1,8	14,84± 0,59	17,85±0,7*	20,3	16,7±0,84	16,07±0,82	-3,52
Синдром хронического системного воспаления												
СРБ, мг/л	20,7±1,3	10,3±0,8*	-50,2 [#]	20,4±0,5	16,0±0,7	-21,6	21,4±4,5	12,7±6,3*	-40,7	21,8±6,9	17,4±8,5	-20,2
ИЛ-1, пг/мл	-	-	-	-	-	-	17,8±4,7	8,9±5,5* [#]	-50	15,28± 5,8	13,3±4,3	-12,9
ИЛ-6, пг/мл	-	-	-	-	-	-	14,8±9,7	11,1±6,9**	-25	12,59± 4,99	10,1±3,52	-19,7
ФНО-α, пг/мл	-	-	-	-	-	-	21,9±12,7	15,2±6,8* [#]	-30,5	20,29± 9,1	18,03±5,1	-11,1

Примечание: * достоверность различий с показателями до лечения, где $p < 0,05$;

по сравнению с контрольной группой, где $p < 0,05$;

ГТТ-глюкоза крови через 2 часа после нагрузка 75 г глюкозы;

БИ – базальный инсулин;

ДК – диеновые конъюгаты;

МА – малоновый диальдегид;

КТ – каталаза;

СОД – супероксиддисмутаза;

СРБ – С-реактивный протеин;

ИЛ-1 – интерлейкин-1;

ИЛ-6 – интерлейкин-6;

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

Интересными, с нашей точки зрения, являются отмеченные нами *гепатопротекторные возможности* ЭМОПС, что, безусловно, принципиально важно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и дислипидемией, так как использование цитопротекторов в сочетании со статинами позволит уменьшить частоту возможного лекарственного поражения печени при проведении липидснижающей терапии. Установлено статистически значимое влияние ЭМОПС на показатели ферментов цитолиза (отмечено достоверное снижение активности АЛТ и АСТ в группе пациентов, дополнительно принимающих ЭМОПС (Δ , % $-16,8$ и Δ , % $-14,1$ соответственно vs $1,56$ и $20,1$ % в группе базисной терапии, $p < 0,05$) и исчезновение пациентов с гиперферментемией АСТ и АЛТ; холестаза (активность гаммаглутамилтранспептиазы снизилась на $41,86$ % ($p < 0,05$), кроме того, статистически значимо снижался индекс стеатоза печени).

Таким образом, включение в комплексное лечение пациентов с ХСН и МС и ХСН и СД 2 1000 мг/сут. мельдония или 400 мг в сутки 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината можно считать патогенетически целесообразным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин В. П. // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21–28.
2. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е. и др. // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 7. – С. 39–42.
3. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. и др. // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86. – № 9. – С. 67–71.
4. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Туркина С. В. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 69–75.
5. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 45–51.
6. Стаценко М. Е., Евтерева Е. В., Туркина С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 28–33.
7. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 52–60.
8. Boden G. // Curr. Opin. Endocrinol. Diab. – 2001. – Vol. 8. – P. 235–239.
9. Empana J. P., Ducimetiere P., Balkau B., et al. // EHJ. – 2007. – Vol. 28 (9). – P. 1149–1154.
10. Leichman J. G., Aguilar D., King T. M., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84 (2). – P. 336–341.
11. Park S. K., Schwartz J., Weisskopf M., et al. // Environ. Health. Perspect. – 2006. – Vol. 114 (11). – P. 1718–1724.
12. Roberts W., Clark L., Witte K. // Diab. Vascul. Dis. Res. – 2009. – Vol. 6 (3). – P. 153–163.
13. Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 218–226.
14. Witteles M., Fowler B. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 93–102.

Антиоксиданты/антигипоксиканты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19

Т.А.Воронина

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В.Закусова, Москва, Российская Федерация

В статье представлен обзор данных о том, что при заболевании, вызываемом COVID-19, наряду с нарушением дыхательных функций легких (бронхоальвеолярный эпителий не удерживает кислород и др.), снижается уровень гемоглобина и его способность переносить кислород к органам и тканям организма, повышается уровень гема; развивается аноксемия, кислородное голодание органов и тканей всего организма и оксидативный стресс. Созданный в России препарат мексидол широко применяется в лечебной практике, в том числе при заболеваниях, сопровождаемых ишемией и гипоксией. Мексидол обладает антигипоксическим, антиоксидантным действием, способностью восстанавливать митохондриальную дыхательную дисфункцию и, таким образом, оказывает влияние на ключевые, базисные процессы в клеточных структурах органов и тканей организма, возникающие при различных гипоксических состояниях. Мексидол может быть полезен в комплексной терапии больных с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, антиоксидант, антигипоксикант, гемоглобин, гипоксия, кислородное голодание, мексидол, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс

Для цитирования: Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксиканты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. Инфекционные болезни. 2020; 18(2): 97–102. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102

Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19

T.A.Voronina

V.V.Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

This review focuses on the specific characteristics of COVID-19 disease, which leads not only to respiratory impairments (bronchoalveolar epithelium does not retain oxygen, etc.), but also decreases the level of hemoglobin and its ability to transfer oxygen to the organs and tissues and increases the level of heme, resulting in anoxemia, hypoxia in all organs and tissues, and oxidative stress. Mexidol, a drug developed in Russia, is widely used in clinical practice, including the treatment of diseases accompanied by ischemia and hypoxia. Mexidol has antihypoxic and antioxidant effects, can treat mitochondrial respiratory dysfunction, thereby affecting the key processes in different cells of organs and tissues that develop due to hypoxia. Mexidol can be useful in the comprehensive therapy of patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, antioxidant, antihypoxant, hemoglobin, hypoxia, Mexidol, mitochondrial dysfunction, oxidative stress

For citation: Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020; 18(2): 97–102. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102

Коронавирус COVID-19 по своей структуре имеет сходство и различие с вирусом-возбудителем атипичной пневмонии – тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, англ. SARS). Различия, выявленные в структуре белков COVID-19 и вируса SARS, касаются, в частности, белков, которые отвечают за взаимодействие вируса с клеткой и его проникновение в клетку, что определяет особенности меха-

низма действия и клиническое течение болезни. По некоторым данным, COVID-19 имеет более высокую вирулентность и меньшую токсичность, чем вирус SARS.

В 5-й и 6-й версиях «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению инфекции COVID-19» указывается, что лекарственная помощь больным с COVID-19 затруднена и для лечения больных обозна-

Для корреспонденции:

Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии им. В.В.Закусова

Адрес: 125315, Москва, Балтийская ул., 8

Телефон: (495) 601-2414 8 916-608-5178

E-mail: voroninata38@gmail.com

Статья поступила 04.04.2020 г., принята к печати 26.06.2020 г.

For correspondence:

Tatyana A. Voronina, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, V.V.Zakusov Research Institute of Pharmacology

Address: 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation

Phone: (495) 601-2414

E-mail: voroninata38@gmail.com

The article was received 04.04.2020, accepted for publication 26.06.2020

чены препараты, используемые при других инфекциях [1, 2]. В частности, для лечения COVID-19 рекомендованы противомаларийные препараты – хлорохин, гидроксихлорохин и мефлохин, которые уменьшают размножение (репликацию) вируса и препятствуют его связыванию с клеточными рецепторами, ослабляя проникновение вируса в клетку при ВИЧ-инфекции, а также инфекциях, вызванных вирусом Денге и вирусом Эбола [3]. Грозным проявлением COVID-19 является развитие у больных «цитокинового шторма», который характеризуется повышением уровня интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8), С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , а также поражением сосудистой стенки, увеличением свертываемости крови и рядом других нарушений [4, 5]. В связи с этим при COVID-19 рекомендуют тоцилизумаб (антитела к рецепторам ИЛ-6), используемый при ревматоидном артрите, в сочетании с антибиотиками-макролидами, обладающими высокой противовоспалительной активностью (азитромицин, кларитромицин и др.). Следует также упомянуть, что, поскольку ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа, локализованный на поверхности клетки, является рецептором для COVID-19, начаты исследования препарата барицитиниба, который является блокатором протеинкиназы Janus-kinase. Для лечения различных типов гриппа применяется разработанный в Японии (Toyama Chemical, 2014) препарат Фавипиравир (Авиган), который влияет на репликацию вируса и действует против разных РНК-вирусов, в том числе против вируса Эбола. В России проходят клинические испытания фавипиравира под названием авифавира (РФПИ и ГК «ХимРар»).

Таким образом, в настоящее время в медицинской практике отсутствуют препараты, патогенетически специфичные для COVID-19, и лечение больных осуществляется с помощью известных лекарственных препаратов, показавших свою эффективность при лечении других заболеваний, имеющих сходные с COVID-19 проявления.

Заболевание, вызываемое COVID-19, является системным, поскольку вирус поражает не только легкие, но и другие органы и системы человека, в том числе клетки крови и стенки сосудов, и поэтому легкие не являются единственным органом-мишенью при лечении COVID-19.

В публикации журнала «Наука из первых рук» (издание Сибирского отделения РАН, апрель 2020 г.) возможный «сценарий» развития болезни COVID-19 описывается следующим образом: «Все начинается с проникновения коронавируса в клетки, среди которых есть и иммунные, которые начинают продуцировать антитела, вызывающие разрушение эритроцитов, содержащих гемоглобин, который атакуется вирусными белками. Все это приводит к кислородному голоданию и нарушению газообмена в легких. А в легочной ткани идет развитие воспалительного процесса, который в тяжелых случаях, нарастая лавинообразно, превращается в цитокиновый шторм» [5].

Показано, что в крови больных COVID-19 резко падает уровень гемоглобина и повышается уровень гема [5]. Гемоглобин – сложный железосодержащий белок, находящийся в эритроцитах, способный обратимо связываться с кислородом и переносить его в органы и ткани. В состав гемоглобина входит небелковый компонент гем, который представляет

собой комплекс протопорфирина IX с двухвалентным атомом железа (порфириновое ядро, содержащее железо), который нековалентно связан с гидрофобной впадиной молекулы гемоглобина. В легких гемоглобин, за счет содержащихся в нем атомов железа, притягивает молекулы кислорода, и затем эритроциты, содержащие гемоглобин со связанным кислородом, с потоком крови доставляют кислород ко всем органам и тканям организма. Наряду с этим гемоглобин способен связывать (в меньшей степени, чем кислород) в тканях диоксид углерода (CO_2) и освобождать его в легких. Кислород является незаменимым для обеспечения жизнедеятельности живого существа элементом, принимающим участие в получении и обмене энергией, проведении окислительных и восстановительных реакций. Когда уровень гемоглобина снижен, наступает кислородное голодание (истощение) всех органов и клеток организма.

Китайские ученые Wenzhong Liu и Hualan Li в статье «COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism» (апрель 2020 г.), используя современные методы биоинформатики (Analysis of conserved domain, Homology modeling, Molecular docking technology и Protein docking technology), установили, что белки COVID-19 атакуют гемоглобин по двум позициям: одни белки связывают порфирин, а другие взаимодействуют с белковыми бета-цепями гемоглобина, и следствием этих воздействий является вытеснение из гема железа (иона с переменной валентностью), который играет важную роль в образовании и метаболизме активных форм кислорода. При переходе двухвалентного железа в трехвалентное электрон передается от железа кислороду и образование гидроксильного радикала в присутствии ионов железа описывается реакцией Фентона. Железо, выделяемое в систему кровообращения, настолько токсично, что вызывает сильное окислительное повреждение. Также гемоглобин теряет способность связывать кислород, возникает гипоксия гемического (транспортного) характера всех органов и тканей. Вирусная пневмония на самом деле может являться химическим пневмонитом, возникшим в результате оседания в альвеолах окисленного железа, попавшего в кровь из разрушенных эритроцитов [6].

Wang с коллегами из военного медицинского университета в Сиане (Китай) показали, что COVID-19 взаимодействует с CD147-рецептором на мембране и проникает в клетку. Проникая в эритроцит, COVID-19 разрушает гемоглобин, «выбивает» оттуда железо, которое участвует в образовании активных форм кислорода и является индуктором оксидативного стресса. Таким образом, при воздействии COVID-19 возникает не только кислородное голодание, но и запускаются процессы окислительного стресса [7].

В свете этих представлений о патогенезе становится понятен терапевтический эффект у больных COVID-19 противомаларийного препарата хлорохина и противовирусного препарата фавипиравира. COVID-19, подобно малярийному плазмодию, проникает в эритроцит и влияет на гемоглобин, «выбивая» оттуда железо. Хлорохин проникает в эритроцит, ингибирует связывание вирусных белков с порфирином и, таким образом, препятствует освобождению железа, а также проникновению вируса в клетку. Показана устойчивость

к заболеванию COVID-19 детей первого года жизни, и это можно объяснить тем, что в их крови преобладает фетальный гемоглобин, который не содержит бета-цепей и поэтому неуязвим для вирусных белков. Гемоглобин без бета-цепей присутствует и у больных талассемией, генетическим заболеванием, распространенным в «маларийных» районах Африки, где больные COVID-19 практически не выявлены [6].

Кэмерон Кайл-Сиддел (врач отделения интенсивной терапии в Нью-Йорке, цитата по ссылке <https://scfh.ru/news/u-koronavirusnoy-infektsii-obnaruzhen-vysotnyy-sindrom/>) заключает, что картина состояния легких у больных тяжелой формой COVID-19 схожа с синдромом высотной болезни и поэтому лечение должно корректировать, прежде всего, не дыхательную, а кислородную недостаточность. В настоящее время в случаях тяжелой двусторонней пневмонии у больных COVID-19 врачи используют искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Однако Кайл-Сиддел отмечает очень высокую (около 80%) смертность пациентов, подключенных к аппаратам ИВЛ, которую объясняет тем, что при ИВЛ наблюдается недостаточное увлажнение воздушной смеси, повреждение эпителиальных клеток, легочных альвеол и капилляров, что усиливает воспалительный процесс [5].

Таким образом, очевидным фактом является то, что заболевание, вызываемое COVID-19, является системным заболеванием, при котором страдают прежде всего легкие, но также и другие органы и системы. У больных COVID-19 не только нарушаются дыхательные функции (бронхоальвеолярный эпителий не удерживает кислород и др.), но и снижается уровень гемоглобина и повышается уровень гема и, наряду с атипичной пневмонией, развивается гипоксия – кислородное голодание органов и тканей всего организма – и оксидативный стресс. Механизм этого процесса может быть связан с тем, что, во-первых, легкие утрачивают возможность переноса кислорода из воздуха в кровь и, во-вторых, гемоглобин в эритроцитах теряет способность переносить кислород к органам и тканям организма. Кроме того, у больного с COVID-19 поражаются мелкие сосуды, появляется микротромбообразование и меняется реология крови. Вирус проникает в мозг и вызывает поражение эндотелия микрососудов, глиальных клеток и нейронов [8].

По этим причинам пожилые люди и пациенты с заболеваниями, сопровождаемыми гипоксией и оксидативным стрессом, в том числе острыми и хроническими формами ишемии мозга, сердечно-сосудистыми заболеваниями, входят в особую зону риска и являются наиболее уязвимыми для COVID-19.

Учитывая уже известные звенья патогенеза COVID-19 как системного заболевания и особенности его клинического течения, целесообразно проводить комплексное лечение больных с COVID-19, направленное на коррекцию как дыхательной, так и кислородной недостаточности. Наряду с применением аппаратов ИВЛ и ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация), переливанием крови и применением препаратов типа хлорохина и фавипиравира, следует включать в программу лечения больных с COVID-19 антиоксиданты и антигипоксанты, а при необходимости – антигистаминные препараты, кортикостероиды, иммуномодуляторы.

Антиоксиданты и антигипоксанты широко применяются в настоящее время в амбулаторной и клинической практике для лечения различных заболеваний и могут быть использованы в комплексной терапии больных COVID-19.

Одним из таких препаратов является отечественный оригинальный препарат с антиоксидантным и антигипоксантным действием – Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), который широко применяется в лечении ишемических и гипоксических состояний: при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме, синдроме вегетативной дистонии, сердечно-сосудистых заболеваниях, при высотной гипоксии и других экстремальных состояниях, сопровождаемых гипоксией и оксидативным стрессом [9–12]. Мексидол включен в федеральный стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н [13].

В экспериментальных исследованиях мексидол оказывает выраженное противогипоксическое действие при различных видах гипоксии, при острых и хронических ишемических поражениях мозга. Установлено, что мексидол при однократном введении достоверно увеличивает продолжительность жизни белых мышей в условиях острой гипобарической гипоксии (постепенное поднятие животного в барокамере на высоту 11 тыс. метров), нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме (помещение животного в герметически закрытую банку) и гемической гипоксии (введение животному нитрита натрия) [14–18].

Механизм действия мексидола при гипоксиях мультимодальный. Мексидол улучшает дыхание митохондрий и энергетический статус клетки, восстанавливает процессы в цикле Кребса, повышая интенсивность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, подавляет НАДФН₂-зависимое (ферментативное) железо-индуцируемое и аскорбатзависимое (неферментативное) перекисное окисление липидов (ПОЛ) и значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижает активность индуцибельной NO-синтазы, способен связывать супероксидный анион-радикал, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [14–20]. Также мексидол обладает выраженным мембранопротекторным эффектом, что проявляется в способности стабилизировать мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза [21].

Для проявления антигипоксической активности важно наличие в структуре мексидола сукцината, который является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Известно, что сукцинат активирует специфический сукцинатный рецептор (SUCNR1/GPR91) и через этот механизм реализует свою сигнальную функцию, которая заключается в активации внутриклеточных сигнальных путей, индуцирующих PGC1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha) – ключевой регулятор митохондриогенеза и ангиогенеза. Методом Вестерн-блот анализа показано, что мексидол вызывает индукцию сукцинатного рецептора SUCNR1 и PGC1 α и увеличивает уровень каталитических субъединиц дыхательных ферментов митохондрий (NDUFV2, SDHA, cyt b, COX1), АТФ-синтазы (ATP5A) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF в коре головного мозга

крыс [22–24]. Таким образом, мексидол обладает противогипоксическим, энерготропным действием.

При гипоксии важным компонентом механизма действия мексидола является его воздействие на транскрипционные факторы Nrf2 и HIF-1 α . Известно, что на изменение соотношения восстановленных и окисленных SH-групп в белках реагирует редокс-чувствительный транскрипционный фактор NF-E2-related factor 2 (Nrf2), экспрессия которого повышается при развитии окислительного стресса, что способствует защите клетки от воздействия свободных радикалов [25, 26]. Установлено, что мексидол в условиях циркуляторной гипоксии, вызванной у крыс односторонней окклюзией общей сонной артерии, способствует активации синтеза транскрипционного фактора Nrf2 и повышает его экспрессию в клетках коры лобной доли головного мозга животных [26]. Наряду с этим показано, что мексидол в условиях этой же модели циркуляторной гипоксии увеличивает в лобной коре головного мозга крыс экспрессию транскрипционного фактора HIF-1 α , что способствует повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к недостатку кислорода [27]. Известно, что транскрипционный фактор HIF-1 α стимулирует эритропоэз и ангиогенез, ферменты гликолиза, а также регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза и липогенеза [28].

Мексидол оказывает влияние на разные звенья свободно-радикальных процессов в биомембранах и внутри клетки. Показано, что мексидол ингибирует процессы ПОЛ, активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге, а с другой стороны – повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, ответственных за нейтрализацию активных форм кислорода [14, 17, 18, 29–33]. Мексидол достоверно подавляет как аскорбатзависимое (неферментативное), так и НАДФН2-зависимое – ферментативное железоиндуцируемое ПОЛ и умеренно подавляет активность NOS-индуцибельной изоформы. Так как при патологических состояниях повышается активность в основном индуцибельной изоформы, то данный эффект мексидола может играть существенную роль в повышении резистентности клеток к гипоксии.

Мексидол, обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием, способностью восстанавливать митохондриальную функцию, оказывает влияние на ключевые, базисные процессы, участвующие в повреждающем действии на клеточные структуры при старении. В эксперименте показано, что мексидол уменьшает выраженность когнитивных и неврологических дефицитов, возникающих при старении, и увеличивает продолжительность жизни [34].

Мексидол уже показал свою эффективность в комплексной терапии гриппа и других вирусных инфекций. Показано, что в патогенезе различных по своей природе заболеваний вирусной этиологии, в том числе и гриппа, одно из ключевых звеньев принадлежит интоксикационному синдрому, при котором вирус и образующиеся эндогенные биологически активные вещества оказывают на организм токсическое действие. Эндогенная интоксикация является состав-

ным компонентом синдрома системного воспалительного ответа и запускает процессы оксидативного стресса, перекисного окисления липидов, в результате чего возникает деструкция мембран клеток и нарушается цитокиновый баланс [35]. Применение мексидола в составе комплексной терапии среднетяжелой и тяжелой форм гриппа приводит к сокращению длительности периодов заболеваний, сроков редукции основных клинических симптомов, повышает эффективность купирования синдрома эндогенной интоксикации и вызывает снижение индекса токсичности, продуктов липопероксидации, повышение детоксикационных свойств альбумина, активацию в крови каталазы и супероксиддисмутазы [35].

Таким образом, отечественный препарат мексидол, обладающий выраженным антигипоксическим, антиоксидантным, мембранопротекторным действием, восстанавливающий поврежденные базисные процессы в клеточных структурах, возникающие при различных гипоксических состояниях, может найти применение в комплексной терапии больных с COVID-19.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версии 5 и 6. Москва, 2020.
2. Фисенко ВП, Чичкова НВ. Современная пандемия COVID-19 и лекарственные средства. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020;83(4): 43-44. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-4-43-44
3. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):11-12. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0
4. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
5. У коронавирусной инфекции обнаружен «высотный синдром». Наука из первых рук. <https://scfh.ru/news/u-koronavirusnoy-infektsii-obnaruzhen-vysotnyy-sindrom/>
6. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacksthe1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
7. bioRxiv - электронная научная библиотека., april, 2020.
8. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122

9. Мексидол для инъекций - официальная инструкция по применению. Ссылка активна на 20.02.2019. https://medi.ru/instrukciya/meksidol-dlya-ineksij_2601/
10. Регистр лекарственных средств России. Ссылка активна на 20.02.2019. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_679.htm
11. Справочник лекарственных средств VIDAL. Ссылка активна на 20.02.2019. https://www.vidal.ru/drugs/mexidol__39928
12. Яснецов ВВ. Защитное действие производных 3-гидроксипиридина при экстремальных воздействиях. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007;41(6):5-12.
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Ссылка активна на 20.02.2019. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970>
14. Дюмаев КМ, Воронина ТА, Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.: Изд-во Ин-та биомед. химии, 1995.
15. Лукьянова ЛД. Современные проблемы гипоксии. Вестник РАМН. 2000; (9):3-12.
16. Лукьянова ЛД. Сигнальные механизмы гипоксии. Монография. Москва, РАН. 2019.
17. Воронина ТА. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия. Психофармакология и биологическая наркология. 2001;1(1):2-12.
18. Воронина ТА. Мексидол. Основные нейротропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009;180(6):1-4.
19. Лукьянова ЛД, Атабаева РЕ, Шепелева СЮ. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993; 115(3):259-260.
20. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2012;112(2):35-39.
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл, Р N002161/01 от 14.03.2008, дата переоформления 13.01.2020; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг, ЛСП-002063/07 от 09.08.2007, дата переоформления 27.02.2020; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, ЛП-004831 от 26.04.2018, дата переоформления 24.01.2019.
22. Кирова ЮИ, Германова ЭЛ. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018;62(4):42-46. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.04.36-40
23. Яснецов ВВ. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс. Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета. 2009;(2):72-73.
24. Кирова ЮИ, Шакова ФМ, Германова ЭЛ, Романова ГА, Воронина ТА. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020;120(1): 62-69. DOI: 10.17116/jnevro202012001162
25. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-Related Factor 2 Pathway: a Novel Strategy for Traumatic Brain Injury. Mol Neurobiol. 2018;55(2):1773-1785. DOI: 10.1007/s12035-017-0456-z
26. Якушева ЕА, Мыльников ПЮ, Черных ИВ, Шулькин АВ. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018;118(5):63-67. DOI: 10.17116/jnevro20181186163-67
27. Якушева ЕА, Мыльников ПЮ, Черных ИВ, Шулькин АВ. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. Журнал неврологии и психиатрии, 2017;10:62-66. DOI: 10.17116/jnevro2017117101
28. Semenza GL. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardio-respiratory physiology by HIF-1. J Appl Physiol (1985). 2004;96(3):1173-1172. DOI: 10.1152/japplphysiol.00770.2003
29. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012;112(12):86-90.
30. Воронина ТА. Новые направления поиска ноотропных препаратов (проблемная статья). Вестник РАМН. 1998;(1):16-21.
31. Voronina TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. Neuropharmacology. 1992;2:51-108. (In Russian).
32. Кузнецов ЮВ, Матюшин ИА, Смирнов ЛД, Яснецов ВВ. Исследование антиокислительной активности новых аналогов этилметилгидроксипиридина сукцината и производных гидроксипиридибензимидазола. Вестник новых медицинских технологий. 2006;13(3):9-10.
33. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27(3):487-492. DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00037-X
34. Воронина ТА. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020;120(4):81-87. DOI: 10.17116/jnevro202012004181
35. Павелкина ВФ. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии. Автореферат диссертации докт. мед. наук. Москва, 2010.

References

1. Vremennye Metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versii 5 i 6. Moskva, 2020. (In Russian).
2. Fisenko VP, Chichkova NV. Current COVID-19 pandemic and pharmacological agents. Experimental and Clinical Pharmacology. 2020;83(4):43-44. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-4-43-44 (In Russian).
3. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. Lancet Respir Med. 2020;8(3):11-12. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0
4. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020;214: 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
5. U koronavirusnoi infektsii obnaruzhen «vysotnyi sindrom». Nauka iz pervykh ruk. <https://scfh.ru/news/u-koronavirusnoy-infektsii-obnaruzhen-vysotnyy-sindrom/> (In Russian).
6. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacksthe1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
7. bioRxiv - электронная научная библиотека., april, 2020.
8. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
9. Meksidol dlya in'ektsii – ofitsial'naya instruktsiya po primeneniyu. Link active on 20.02.2019. https://medi.ru/instrukciya/meksidol-dlya-ineksij_2601/ (In Russian).
10. Russian Medicines Register. Link active on 20.02.2019. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_679.htm (In Russian).

11. Spravochnik lekarstvennykh sredstv VIDAL Link active on 20.02.2019. https://www.vidal.ru/drugs/mexidol__39928 (In Russian).
12. Yasnetsov VV. Protective effect of 3-hydroxy-pyridine derivatives in extreme conditions. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2007;41(6):5-12. (In Russian).
13. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 29 dekabrya 2012 g. No 1740n «Ob utverzhenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi pri infarkte mozga». Link active on 20.02.2019. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970> (In Russian).
14. Dyumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. Antioksidanty v profilaktike i terapii patologii TsNS. M: In-t biomed. Khimii Publ.; 1995. (In Russian).
15. Luk'yanova LD. Sovremennye problemy gipoksii. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences)*. 2000;(9):3-12. (In Russian).
16. Luk'yanova LD. Signal'nye mekhanizmy gipoksii. *Monografiya*. Moscow. 2019. (In Russian).
17. Voronina TA. Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psychopharmacol. Biol. Narkol*. 2001;1(1):2-12. (In Russian).
18. Voronina TA. Meksidol. Osnovnye neiropsikhotropnye efekty i mekhanizm deistviya. *Farmateka*. 009;180(6):1-4. (In Russian).
19. Luk'yanova LD, Atabaeva RE, Shepeleva SYu. Bioenergeticheskie mekhanizmy antigipoksicheskogo deistviya suksinatsoverzhashchego proizvodnogo 3-okspipiridina. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1993;115(3):259-260. (In Russian).
20. Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2012; 112(2):35-39. (In Russian).
21. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Meksidol®, rastvor dlya v/v i v/m vvedeniya 50 mg/ml, R N002161/01 ot 14.03.2008, data pereoforneniya 13.01.2020; Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Meksidol®, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 125 mg, LSR-002063/07 ot 09.08.2007, data pereoforneniya 27.02.2020; Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Meksidol® FORTE 250, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 250 mg, LP-004831 ot 26.04.2018, data pereoforneniya 24.01.2019.
22. Kirova Yul, Germanova EL. New aspects of the energy-tropic action of mexidol. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*. 2018;62(4):42-46. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.04.36-40 (In Russian).
23. Yasnetsov VV. Effect of some neurotropic substances on oxygen consumption in mitochondria of rat brain. *Journal of Volgograd State Medical University ("Journal of VolgSMU")*. 2009;(2):72-73. (In Russian).
24. Kirova Yul, Shakova FM, Germanova EL, Romanova GA, Voronina TA. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2020;120(1):62-69. DOI: 10.17116/jnevro202012001162 (In Russian).
25. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-Related Factor 2 Pathway: a Novel Strategy for Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2018;55(2):1773-1785. DOI: 10.1007/s12035-017-0456-z
26. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in cerebral cortex in ischemia. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2018;118(5):63-67. DOI: 10.17116/jnevro20181186163-67 (In Russian).
27. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1 α expression in the rat cerebral cortex in its ischemia. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2017;10:62-66. DOI: 10.17116/jnevro2017117101 (In Russian).
28. Semenza GL. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardio-respiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(3):1173-1172. DOI: 10.1152/jappphysiol.00770.2003
29. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2012;112(12):86-90. (In Russian).
30. Voronina TA. Novye napravleniya poiska nootropnykh preparatov (problemnaya stat'ya). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences)*. 1998;(1):16-21. (In Russian).
31. Voronina TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Neuropharmacology*. 1992;2:51-108. (In Russian).
32. Kuznetsov YuV, Matyushin IA, Smirnov LD, Yasnetsov VV. Issledovanie antio-kislitel'noi aktivnosti novykh analogov etilmetilgidroksipiridina suksinata i proizvodnykh gidroksipirididobenzimidazola. *Journal of New Medical Technologies*. 2006;13(3):9-10. (In Russian).
33. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(3):487-492. DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00037-X
34. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2020;120(4):81-87. DOI: 10.17116/jnevro202012004181 (In Russian).
35. Pavelkina VF. Kliniko-patogeneticheskie aspekty endogennoi intoksikatsii i ee korrektsiya pri zabolevaniyakh virusnoi i bakterial'noi etiologii. *Diss., Moskva*, 2010. (In Russian).

ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, Д. Д. Бородин

Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ,
Научно-исследовательский институт фармакологии ВолгГМУ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА, МЕКСИДОЛА И ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ОККЛЮЗИЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ ВЕТВИ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

УДК 616.12-008.46-085.31

Показано, что окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА) в течение 28 суток приводит к возникновению хронической сердечной недостаточности (ХСН) у животных, о чем свидетельствуют негативные гемодинамические сдвиги и высокий процент зоны некроза миокарда. Мексидол, в большей степени, и милдронат обладают кардиопротекторным действием в условиях экспериментальной ХСН, ограничивают изменения гемодинамических показателей и зону некроза миокарда у животных. Триметазидин не эффективен на данной модели ХСН.

Ключевые слова: окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии, хроническая сердечная недостаточность, мексидол, милдронат, триметазидин.

I. N. Tyurenkov, V. N. Perfilova, D. D. Borodin

COMPARATIVE EFFICACY OF MILDRONATE, MEXIDOLE AND TRIMETAZIDINE IN CHRONIC HEART FAILURE CAUSED BY THE OCCLUSION OF THE LEFT CORONARY ARTERY DESCENDING BRANCH

It is shown that occlusion of the left coronary artery descending branch (OLCADB) leads to chronic heart failure (CHF) in animals within 28 days, as it is evidenced by the negative hemodynamic changes and high percentage of myocardium necrosis zones. Mildronate and, lately, mexidole displayed cardio-protective effect in CHF experimental condition limiting hemodynamic changes and myocardium necrotic zone in animals. Trimetazidine proved ineffective when administered in this model of CHF.

Key words: occlusion of the left coronary artery descending branch, chronic heart failure, mildronate, mexidole, trimetazidine

При ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности широко используется направление лекарственной терапии, которое можно обозначить как «цитопротекция» и рассматривать как метод оптимизации метаболизма на уровне кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда. К основным цитопротекторам в настоящее время относят мексидол, триметазидин и милдронат [4, 5]. Несмотря на, казалось бы, достаточную изученность пре-

паратов, не было проведено сравнительной оценки их эффективности при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительное изучение эффективности милдроната, мексидола и триметазида при ХСН, вызванной окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 55 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 9—10 месяцев массой 280—340 г. Животные получены из Филиала «Столбовая» ГУ НЦБМТ РАМН г. Чехов, Московская область.

Формирование групп для изучения эффективности применения милдроната, триметазида и мексидола при ХСН, вызванной ОНВЛКА, осуществлялось методом накопления до 10 выживших животных в группе. Учитывая количество погибших животных на разных этапах эксперимента, получили следующие группы:

1. Контрольная группа — животные ($n = 16$) с экспериментальным инфарктом миокарда (ЭИМ), получавшие внутривенно физиологический раствор за час до ОНВЛКА и ежедневно в течение 28 дней после ОНВЛКА.

2. Опытная группа — животные ($n = 14$) с ЭИМ, получавшие внутривенно милдронат в дозе 50 мг/кг за час до ОНВЛКА и ежедневно в течение 28 дней после ОНВЛКА.

3. Опытная группа — животные ($n = 13$) с ЭИМ, получавшие внутривенно триметазидин в дозе 25 мг/кг за час до ОНВЛКА и ежедневно в течение 28 дней после ОНВЛКА*.

4. Опытная группа — животные ($n = 12$) с ЭИМ, получавшие внутривенно мексидол в дозе 100 мг/кг за час до ОНВЛКА и ежедневно в течение 28 дней после ОНВЛКА.

Экспериментальный инфаркт миокарда моделировали ОНВЛКА на границе верхней и средней трети. После наркотизации (хлоралгидрат, 400 мг/кг) проводилась интубация и перевод животного на искусственное дыхание (аппарат «Вита», Россия). Далее в четвертом межреберье делалась торакотомия, затем перикардотомия и перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии на границе ее верхней и средней трети. После чего рану ушивали, животное экстубировали.

Исходно экспериментальным животным проводилась запись электрокардиограммы (ЭКГ) и реограммы, затем у 3 животных поочередно из каждой группы ежедневно моделировался ЭИМ. Исследуемые препараты вводились внутривенно за 30 минут до ОНВЛКА и далее 1 раз в сутки в течение 28 дней.

Запись ЭКГ и реограммы проводилась через час, 14 и 28 дней после моделирования инфаркта миокарда с помощью реографа 4РГ-2М, системы Power Lab/4SP с ML135 Dual Bio Amp и MLA0112 ECG Lead Switch Box с использованием оригинального пакета программ и компьютера Pentium. Регистрировались следующие кардио- и гемодинамические параметры: артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный (по Кубичеку) и минутный объемы крови (УО, МОК).

*Исключение составляет триметазидин, ввиду большого числа гибели животных, особенно в первые 7 дней после ЭИМ (из 13 животных погибло 10), формирование данной группы пришлось приостановить.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) определяли расчетным способом по формуле: $ОПСС (дин \cdot см^5 \cdot с^{-1}) = [АД / МОК] \cdot 1332 \cdot 60$, где АД — артериальное давление в мм рт. ст.; МОК — минутный объем крови в мл/мин., 1332 — коэффициент перевода мм рт. ст. в дин; 60 — коэффициент для перевода минуты в секунды.

Артериальное давление регистрировалось с хвоста животного неинвазивным методом. После 28 суток у эвтаназированных животных извлекали сердце, освобождали его от перикарда, отделяли предсердия и правый желудочек. Левый желудочек рассекали в плоскости, перпендикулярной его оси, на 5 блоков одинаковой толщины. Блоки выдерживали в среде, содержащей нитросиний тетразолий, при этом интактная ткань приобретала темно-синюю окраску, а зона некроза оставалась бесцветной. Далее определяли общую массу блока и массу некротизированной ткани, рассчитывали процент зоны (объема) некроза. Сравнивали процент некроза миокарда животных опытной и контрольной группы и на основании этого судили об уменьшении (увеличении) зоны инфаркта под влиянием исследуемых веществ на каждом уровне и в левом желудочке в целом [3].

В работе были использованы: милдронат-3 (2,2,2-триметил-гидразиний) пропионата дигидрат (ПАО Гриндекс, Рига, Латвия), мексидол (этилметил-гидроксипиридина сукцинат) (ООО НПК «ФармаСофт», Москва, Россия), триметазидин (Тримектал-3АО «Вертекс» СПб., Россия).

Статистическую обработку результатов исследований проводили в пакете прикладных программ «Statistika 6.0», используя стандартные параметрические и непараметрические методы, с учетом предварительной проверки выборок на нормальность распределения. При сравнении результатов опытов с альтернативной формой реакции использовался точный критерий Фишера для четырехпольных таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 14 дней после ОНВЛКА в контрольной группе погибло 6 животных (4 — в 1-е сутки после операции, одно животное — на 4-е сутки и одно — на 10-е) из 16, что составило 37,5 %. В группах животных, получавших милдронат и мексидол, летальных исходов было 4 из 14 и 2 из 12, соответственно 28,6 и 16,7 %. Самый высокий процент гибели животных наблюдался в группе, получавшей триметазидин, — 10 из 13 животных погибло в разные послеоперационные сроки, что составило 76,9 % и было практически вдвое больше, чем в контрольной группе. Мы не сочли возможным продолжать набор животных до 10 выживших из-за значительной их гибели в группе, получавшей триметазидин. Поэтому гемодинамические показатели у инфарцированных животных, получавших этот препарат, были сняты через час после ОНВЛКА у 13 животных, через 14 и 28 дней только у 3 животных (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Количество случаев гибели животных с ЭИМ

Группы животных	Доза, мг/кг	Сутки после ОНВЛКА									Всего животных	Всего погубло, (%)
		1	2	3	4	5	6	10	12	13		
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	4	—	—	1	—	—	1	—	—	16	6 (37,5)
2. Милдронат + ЭИМ	50	2	—	—	1	—	—	—	—	1	14	4* (28,6)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	2	1	2	—	1	1	—	—	3	13	10 (76,9)
4. Мексидол + ЭИМ	100	—	—	1	—	—	—	—	1	—	12	2* (16,7)

* Данные статистически достоверны по сравнению с группой животных, получавших триметазидин по χ^2 -критерию Фишера.

Разница в изменениях АД во всех исследуемых группах была статистически недостоверна по сравнению с контролем (табл. 2).

У животных контрольной группы ЧСС увеличивалась на 11,3 через час после окклюзии коронарной артерии, на 14-е и 28-е сутки на 16,8 и 11,8 % соответственно по сравнению с исходными данными, что могло способствовать повышению потребности миокарда в кислороде, снижению коронарного кровотока и соответственно увеличению зоны инфаркта миокарда. В группе животных, получавшей милдронат, отмечалось выраженное урежение сердечного ритма через час после ОНВЛКА, а в последующем периоде при регистрации ЭКГ на 14-й и 28-й день ЧСС уже не

отличалась от исходной. У животных, которым вводились триметазидин и мексидол, отмечалось незначительное снижение ЧСС во все время наблюдения (табл. 3).

Ударный и минутный объемы крови у инфарцированных животных контрольной группы существенно уменьшались через час, на 14-е и 28-е сутки после операции по сравнению с исходными данными. УО и МОК в опытных группах животных снижались через час после ОНВЛКА в меньшей степени, чем в контрольной группе, к 14-м и 28-м суткам показатели повышались, за исключением группы животных, получавших триметазидин, где изменения УО и МОК были выраженными во все периоды наблюдения (табл. 4, 5).

ТАБЛИЦА 2

Влияние исследуемых препаратов на артериальное давление у животных с ЭИМ ($M \pm S$, мм рт. ст.)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	97,6 ± 19,8	74,6 ± 21,9 (-23,6)	101,8 ± 9,9 (4,3)	100,5 ± 15,9 (3,0)
2. Милдронат + ЭИМ	50	99,1 ± 24,6	64,9 ± 18,6 (-34,5)	97,0 ± 28,0 (-2,2)	88,6 ± 25,2 (-10,6)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	107,2 ± 24,0	83,7 ± 20,4 (-21,9)	91,2 ± 6,7 (-14,9)	82,1 ± 17,2 (-23,4)
4. Мексидол + ЭИМ	100	100,3 ± 25,7	69,1 ± 31,6 (-31,1)	82,9 ± 18,6 (-17,3)	76,4 ± 15,2 (-23,8)

Примечание. В скобках — изменение АД в % по отношению к исходным данным.

ТАБЛИЦА 3

Влияние исследуемых препаратов на ЧСС у животных с ЭИМ ($M \pm S$, уд. в мин)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ.р-р + ЭИМ	—	397,7 ± 86,8	442,6 ± 63,8 (11,3)	464,5 ± 54,9 (16,8)	444,9 ± 51,3 (11,8)
2. Милдронат + ЭИМ	50	416,2 ± 74,1	356,2 ± 36,4* (-14,4)	404,5 ± 74,6 (-2,8)	408,0 ± 91,2 (-1,9)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	377,9 ± 93,7	383,8 ± 33,9 (1,5)	352,5 ± 99,2 (-6,7)	353,1 ± 127,3 (-6,6)
4. Мексидол + ЭИМ	100	388,3 ± 84,2	364,9 ± 31,9 (-6)	369,2 ± 62,6 (-4,9)	371,9 ± 103,4 (-4,2)

Примечание. В скобках — изменение ЧСС в % по отношению к исходным данным.

* Данные достоверны по сравнению с контрольной группой животных по t -критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

В контрольной группе животных ОПСС существенно возрастало через час, на 14-е и 28-е сутки после ОНВЛКА на 29,6; 43,9 и 38,2% соответственно по сравнению с исходными данными, что на фоне падения сердечного выброса могло при-

вести к снижению гемоперфузии жизненно важных органов. Изменения ОПСС в опытных группах животных были менее выражены по сравнению с контролем, за исключением животных, получавших триметазидин (табл. 6).

ТАБЛИЦА 4

Влияние исследуемых препаратов на УО крови у животных с ЭИМ ($M \pm S$, мл)

Препараты	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	0,576 ± 0,080	0,299 ± 0,070 (-48)	0,356 ± 0,090 (-38,2)	0,386 ± 0,100 (-33)
2. Милдронат + ЭИМ	50	0,615 ± 0,100	0,391 ± 0,100 (-36,4)	0,438 ± 0,080 (-28,8)	0,506 ± 0,100* (-17,8)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	0,619 ± 0,080	0,355 ± 0,100 (-42,6)	0,371 ± 0,050 (-40)	0,389 ± 0,100 (-37,2)
4. Мексидол + ЭИМ	100	0,613 ± 0,090	0,404 ± 0,070* (-34,2)	0,475 ± 0,080* (-22,5)	0,525 ± 0,090* (-14,4)

Примечание. В скобках — изменение УО в % по отношению к исходным данным.

* Данные достоверны по сравнению с контрольной группой животных по t -критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА 5

Влияние исследуемых препаратов на МОК у животных с ЭИМ ($M \pm S$, мл/мин)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	230,8 ± 65,3	133,6 ± 40,5 (-42,1)	165,8 ± 45,3 (-28,1)	172,2 ± 52,4 (-25,4)
2. Милдронат + ЭИМ	50	249,4 ± 40,8	137,3 ± 37,6 (-44,9)	175,9 ± 11,1 (-29,5)	205,8 ± 58,6 (-17,5)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	229,9 ± 69,3	142,5 ± 50,6 (-38)	129,4 ± 33,7 (-43,7)	144,4 ± 76,1 (-37,2)
4. Мексидол + ЭИМ	100	237,4 ± 59,2	148,3 ± 34,0 (-37,5)	177,3 ± 49,2 (-25,3)	195,7 ± 19,7 (-17,6)

Примечание. В скобках — изменение МОК в % по отношению к исходным данным.

ТАБЛИЦА 6

Влияние исследуемых препаратов на ОПСС у животных с ЭИМ ($M \pm S$, $\text{дин} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	36410,0 ± 12013,0	47199,0 ± 15992,4 (29,6)	52414,0 ± 14780,3 (43,9)	50310,0 ± 17472,3 (38,2)
2. Милдронат + ЭИМ	50	31910,0 ± 9946,4	41270,2 ± 18759,5 (29,33)	43494,0 ± 12481,8 (36,3)	34368,57 ± 7392,10 (7,7)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	38989,0 ± 11549,1	51732,0 ± 23867,6 (32,7)	54764,0 ± 11566 (40,4)	56971,0 ± 32773,6 (46,1)
4. Мексидол + ЭИМ	100	32292,0 ± 14211,5	36330,0 ± 12551,6 (12,5)	40507,0 ± 15324,3 (25,4)	33119,0 ± 16629,7 (2,5)

Примечание. В скобках — изменение ОПСС в % по отношению к исходным данным.

В контрольной серии экспериментов через 28 суток после моделирования ЭИМ четко сформировалась зона некротического поражения левого желудочка сердца, составлявшая 24,6%. В группах животных, получавших в течение 28 суток после перевязки

нисходящей ветви левой коронарной артерии милдронат в дозе 50 мг/кг, мексидол — 100 мг/кг и триметазидин — 25 мг/кг, зона некроза равнялась соответственно 22,4; 20,3 и 23,4%, то есть на 8,7; 17,5 и 4,9 меньше, чем у контрольной группы (табл. 7).

ТАБЛИЦА 7

Влияние препаратов на зону некроза миокарда экспериментальных животных ($M \pm S$)

Препарат	Доза, мг/кг	Масса левого желудочка, мг	Масса зоны некроза, мг	% зоны некроза
1. Физ. р-р	—	559,7 ± 69,9	137,6 ± 59,6	24,6
2. Милдронат	50	518,3 ± 52,8	116,4 ± 25,5	22,4
3. Триметазидин	25	540,9 ± 40,1	126,4 ± 31,7	23,4
4. Мексидол	100	541,0 ± 59,8	109,7 ± 31,1	20,3

Таким образом, в результате проведенных экспериментов выявлено, что при ЭИМ, вызванном ОНВЛКА, у животных контрольной группы происходило снижение АД, насосной функции сердца (УО и МОК), увеличение ОПСС на фоне возрастания ЧСС, что создает неблагоприятные гемодинамические условия для гемоперфузии тканей различных органов, в том числе миокарда и мозга. Уменьшение кровоснабжения мозга может вести к активации симпатических центров, увеличению их влияний на сосуды, чем и объясняется рост ОПСС, которое повышает постнагрузку для сердца со сниженными инотропными резервами. Уменьшение кровоснабжения почек, вследствие снижения АД, может стимулировать выработку ренина и активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), что также ведет к увеличению ОПСС и постнагрузки, к ухудшению условий для выброса крови миокардом. В итоге, в контрольной группе животных отмечался высокий процент зоны инфаркта миокарда и гибели животных.

В группе животных, получавших милдронат и мексидол, отмечаются менее выраженные изменения гемодинамических параметров, чем у животных контрольной группы, препараты ограничивают зону некротического повреждения в условиях ЭИМ. Самым неэффективным на данной модели ХСН оказался триметазидин. Ввиду большого количества случаев гибели животных в первые 14 дней гемодинамические параметры через 28 дней регистрировались у 3 животных, и поэтому говорить о достоверности представленных результатов невозможно.

Все исследуемые нами препараты нашли широкое применение в кардиологической практике.

Триметазидин является антиоксидантом и прямым ингибитором бета-окисления длинно- и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазную) [12], что сопровождается накоплением недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий, относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением образования свободных радикалов [10]. Кроме того, в исследовании «EMIP-FR» (European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) было показано, что триметазидин, применяемый в качестве антиоксиданта, например для лечения инфаркта миокарда в виде 48-часовой инфузии (кратковременно, в острой фазе), по эффективности сравним с плацебо. В нашем исследова-

нии триметазидин оказался не эффективным в лечении хронической сердечной недостаточности, вызванной ОНВЛКА, гибель животных была выше, чем в группе контроля.

Милдронат «Гриндекс» (мельдоний-3(2,2,2-триметилгидразин)пропионат, как и триметазидин, уменьшает интенсивность бета-окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии, но в отличие от триметазида он ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, не ограничивая проникновение в митохондрии короткоцепочечных и их окисление, что не приводит к накоплению недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий и не оказывает токсического действия на дыхание митохондрий [11]. Милдронат является одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, обеспечивающей переход гамма-бутиробетана в карнитин, поэтому снижает карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии [7]. Для милдроната характерна антиоксидантная, антиишемическая активность, что дает положительный эффект при стенокардии, инфаркте миокарда, ХСН [8]. В наших исследованиях милдронат оказывает умеренное кардиопротективное действие, превосходя по эффективности триметазидин, уступая мексидолу по влиянию на выживаемость животных и ограничению зоны некроза после инфаркта миокарда.

Механизм действия мексидола, используемого нами в исследованиях, определяют его антиоксидантные свойства, способность стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов [1].

Мексидол улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда при инфаркте, сократительную функцию сердца, а также уменьшает проявления систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Препарат улучшает клиническое течение инфаркта миокарда, повышает эффективность проводимой терапии, ускоряет восстановление функциональной активности миокарда ЛЖ, снижает частоту возникновения аритмий и нарушений внутрисердечной проводимости [1, 2, 6]. Препарат нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность

нитропрепаратов, улучшает реологические свойства крови, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности [4, 5, 9]. Мексидол был эффективнее всех препаратов и в наших исследованиях, о чем свидетельствует менее выраженное снижение гемодинамических показателей у инфарцированных животных, получавших мексидол и низкий процент зоны некроза миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол обладает наиболее выраженным кардиопротекторным действием у животных с ХСН, вызванной ОНВЛКА. Препарат ограничивает зону некроза миокарда на 17,5 % по сравнению с контрольной группой животных, сохраняет гемодинамические показатели на более высоком уровне.

2. Милдронат оказывает умеренное защитное действие на миокард, превосходя по эффективности триметазидин, уступая мексидолу по влиянию на выживаемость животных и ограничению зоны некроза после инфаркта миокарда.

3. Триметазидин не эффективен в лечении хронической сердечной недостаточности, вызванной ОНВЛКА, о чем свидетельствует высокий процент гибели животных в группе, получавшей препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А. // Психофармакология и биологическая наркология. — 2001. — № 1. — С. 2—12.
2. Гарькин Г. Г. Сравнительная оценка кардиопротекторного эффекта обзидана, мексидола, эмоксипина, димефосфона и предуктала при ишемии миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 2001. — 22 с.
3. Гацура С. В. // Фармакология кардиотропных средств. — М., 1984. — С. 82—86.
4. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 6, Ч. 2. — С. 66—74.
5. Голиков А. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В. и др. // Кардиология. — 2005. — Т. 45. — № 7. — С. 21—26.
6. Горячева Т. В. Исследование противоритмической активности препарата мексикор в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 2003. — 16 с.
7. Калвинш И. Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. — Рига, 2002. — 39 с.
8. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 69—74.
9. Котляров А. А., Сернов Л. Н. // Рос. кардиол. журн. — 2003. — № 5. — С. 77—82.
10. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — Т. 2, № 82. — С. 45—51.
11. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. // Trends Cardiovasc. Med. — 2002. — Vol. 12, № 6. — P. 275—279.
12. Lopaschuk G. D. // Coron. Artery Dis. — 2001. — Vol. 12 (Suppl. 1). — P. 8—11.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Михин В.П.^{1*}, Хлебодаров Ф.Е.²

¹Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2, Курск; ²ФГУЗ – Медсанчасть УВД по Курской области, Курск

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место среди причин смерти в развитых странах мира и Российской Федерации. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 35,9% смертей среди мужчин и 38,2% – среди женщин. Показатели смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний в несколько раз выше, чем в индустриально развитых странах [45, 50]. И если в странах Западной Европы и Северной Америки отмечается ежегодное снижение инвалидизации и смертности от болезней системы кровообращения, то в нашей стране наблюдался до 2008 года рост указанных параметров и лишь в последние два года регистрируется их незначительное снижение, наряду с “омоложением” в нашей стране сердечно-сосудистой патологии [3, 49, 69, 105, 107].

В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) – (68%) и мозговой инсульт (27%), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии, непосредственный вклад которой в смертность от болезней системы кровообращения у лиц среднего возраста составляет более 40%, так как высокое артериальное давление в 3 раза повышает риск смерти от ИБС, в 6 раз – от мозгового инсульта [4, 50, 66, 92].

Несмотря на появление новых антиангинальных и гипотензивных средств, постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, даже у лиц, получающих регулярное, адекватное лечение указанных заболеваний (их доля составляет около 59% от числа больных – 53% мужчин и 63% женщин) эффективность традиционных лекарственных препаратов является недостаточной [3, 50, 51]. Поэтому поиск новых направлений фармакологической коррекции коронарной и сосудистой патологии представляется необходимым в сложившейся ситуации, а принятая в 2001 году Правительственная программа “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ” предусматривает создание новых эффективных методов лечения гипертонической болезни [47].

Миокард и сосудистое русло являются при ИБС и артериальной гипертензии (АГ) главными мишенями патологических процессов, они же служат основными точками приложения медикаментозной терапии.

В основе формирования клинических и морфо-функциональных изменений миокарда при ИБС лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена, обусловленное гипоксией миокарда вследствие нару-

шения коронарного кровотока. Поэтому базу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные средства (нитраты, антагонисты кальция) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий и, тем самым, снижающих потребность миокарда в кислороде путем уменьшения ЧСС [8].

Другим перспективным направлением улучшения энергообеспеченности миокарда является использование кардиоцитопротекторов. К последним в настоящее время относят препараты, улучшающие переносимость миокардом периодов ишемии и сохраняющие в условиях гипоксии функциональную активность миокарда [38, 56]. Такие эффекты могут достигаться путем использования средств, улучшающих энергетические и метаболические процессы в миокарде. Попытки применения в этой связи АТФ, промежуточных субстратов цикла Кребса не увенчались успехом, так как указанные вещества не проникали через клеточную и митохондриальную мембраны [19].

В настоящее время реальные клинические эффекты описаны у препаратов, оптимизирующих энергообмен, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Одним из хорошо изученных и широко используемых в кардиологии цитопротекторов является триметазин, в основе действия которого лежит блокада β-окисления свободных жирных кислот в митохондриях в условиях ишемии, в результате чего угнетается более кислородопотребный путь синтеза АТФ из свободных жирных кислот. В этой ситуации основным источником энергии для синтеза АТФ становится глюкоза, на внутримитохондриальное окисление которой до углекислого газа и воды требуется, из расчета на одну молекулу АТФ, на 30% кислорода меньше, чем для окисления жирных кислот, что в итоге приводит к ощутимой экономии кислорода для внутримитохондриального синтеза АТФ [17, 18, 21, 80].

Другим представителем этой группы является Милдронат, блокирующий синтез карнитина из γ-бутиробетаина, за счет обратимого конкурентного ингибирования фермента γ-бутиробетаингидроксилазы, тем самым, снижая карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии [5, 12, 84, 99]. Преимущества Милдроната заключается в том, что последний опосредованно тормозит β-окисление свободных жирных кислот в митохондриях, препятствуя в них транспорту жирных кислот. При этом, в отличие от триметазина, при приеме Милдроната в митохондриях

не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, предшествующих их β -окислению, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда [31].

Таким образом, Милдронат является метаболически более “чистым” препаратом, не “загрязняющим” митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет использовать препарат при хронических формах ИБС, при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза, коррекции метаболических нарушений со стороны органов мишеней при АГ. Следует учесть, что процессы ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии сопровождаются изменением геометрии сердца, нарушением диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка с последующим развитием сердечной недостаточности [43, 52, 77, 98, 103].

Альтернативные точки приложения имеет другой представитель кардиоцитопротекторов – Мексикор, уменьшающий потребность клетки в кислороде за счет стимуляции гликолиза, обеспечивая максимальную утилизацию глюкозы, путем активации сукцинатзависимых фрагментов цикла Кребса в митохондриях, активации окислительных процессов в цитохромной цепи, не препятствуя при этом окислению жирных кислот. Препарат обладает также собственной антиоксидантной активностью [86].

Активация свободнорадикальных процессов в миокарде наблюдается у больных ИБС во время и после приступа стенокардии или безболевой ишемии [1, 9, 29, 38, 88]. Высокий уровень свободных радикалов оказывает крайне негативное воздействие на клиническое течение болезни, активируя процессы гиперкоагуляции, ингибируя синтез оксида азота, уменьшая чувствительность NO- и барорецепторов сосудистой стенки. Кроме того, свободнорадикальная модификация липопропротеидов низкой плотности и мембран клеток эндотелия оказывает выраженное проатерогенное воздействие и способствует прогрессированию атеросклероза [32, 67, 75, 100].

Проведенные клинические исследования продемонстрировали эффективность цитопротектора Милдроната у больных стабильной стенокардией, в частности, в положительном действии на толерантность к физической нагрузке, уменьшении клинических проявлений стенокардии, снижении потребления нитратов [13, 23, 48, 76, 73, 74, 78, 79, 86].

Другим важным патогенетическим звеном поражения сердечно-сосудистой системы является развитие дисфункции сосудистой стенки, следующие за этим ремоделирование сосудистой стенки и формирование ангиопатии при артериальной гипертензии, что создает

условия для стабильного повышения АД, снижения эффективности гипотензивных средств, развития атеросклеротического поражения артериального русла [10, 24, 70, 87, 89, 90, 102].

В настоящее время под эндотелиальной дисфункцией понимают снижение синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличение продукции и/или повышение чувствительности эндотелиальных клеток артериального русла к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитие резистентности к эндотелий-зависимым вазодилаторам, в первую очередь, к оксиду азота [53, 108]. Нарушение функций сосудистой стенки при артериальной гипертензии, сопровождаемое гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости и усилением миграции липопротеидов под интиму сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток [68].

Особую роль в регуляции сосудистого тонуса играет оксид азота. Оксид азота является самым мощным эндогенным вазодилатором. Воздействуя на гуанилатциклазу, оксид азота увеличивает образование циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов [13, 28, 37, 82, 83, 101]. Окислительный стресс и высокая концентрация свободных радикалов приводит к ускоренной деградации оксида азота [71]. Ремоделирование сосудов при гипертонической болезни сопровождается и увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) – высокоинформативного показателя, характеризующего состояние сосудистого русла и степень его ремоделирования [57, 60, 81, 85].

В развитии эндотелиальной дисфункции и последующем ремоделировании сердечно-сосудистой системы огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. Развитие дисфункции эндотелия при гипертонической болезни сопровождается апоптозом клеток сосудистой стенки, обусловленного воздействием свободных радикалов и нарушением процессов внутриклеточного энергообмена [26, 30, 46, 91, 93, 96], поэтому коррекция свободнорадикальных процессов и внутриклеточного метаболизма в сосудистой стенке является одним из условий эффективного лечения артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции.

В этой связи для коррекции дисфункции сосудистой стенки и торможения процессов свободнорадикального окисления Милдронат может служить препаратом выбора, так как наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, подавление синтеза карнитина приводит к накоплению γ -бутиробетаина, способного стимулировать рецепторы к ацетилхолину. В результате активизируется синтез оксида азота, что обуславливает вазопротективный и антиоксидантный эффекты Милдроната [15, 31, 39, 40, 41, 72, 92].

Установлено, что Милдронат уменьшает перифери-

Таблица 1

Изменение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и толщины комплекса интима-медиа у больных артериальной гипертонией на фоне лечения (M±m)

Период	Используемый препарат	ЭЗВД (%)	Толщина КИМ (мм)
До лечения	энalapрил и Милдронат	5,5±1,9	0,96±0,07
	энalapрил и триметазидин	5,4±1,4	0,97±0,03
	энalapрил	5,5±2,0	0,96±0,02
1 мес.	энalapрил и Милдронат	12,0±1,80***	0,93±0,06
	энalapрил и триметазидин	9,5±1,4***	0,95±0,03
	энalapрил	9,6±2,0**	0,94±0,02
6 мес.	энalapрил и Милдронат	13,2±1,8***	0,81±0,05***
	энalapрил и триметазидин	10,8±1,5***	0,88±0,02***
	энalapрил	10,9±2,1***	0,87±0,02***
8 мес.	энalapрил и Милдронат	13,3±1,7***	0,79±0,05***
	энalapрил и триметазидин	11,4±1,3***	0,87±0,02***
	энalapрил	11,1±2,0***	0,86±0,02***

Примечание: * - p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

ческое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином, тормозит агрегацию тромбоцитов. Как показали проведенные в начале 2000-х годов предварительные исследования, применение Милдроната при гипертонической болезни в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня АД, увеличению числа лиц с целевыми цифрами АД. У больных со стабильной стенокардией препарат приводил к уменьшению числа приступов стенокардии и количества принятого за сутки нитроглицерина, повышал толерантность к физической нагрузке. Появились данные об эффективности Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта [5, 14, 22, 25, 31, 33, 35, 40, 42, 54, 78].

Учитывая особенности фармакодинамики Милдроната, универсальное комплексное воздействие препарата на ишемизированный миокард, сосудистую стенку, в последнее время был проведен ряд локальных развернутых комплексных рандомизированных исследований клинической эффективности Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией [61, 62] показала, что применение Милдроната на фоне традиционной терапии хронической ИБС, включавшей селективные бета-адреноблокаторы, пролонгированные нитраты, аспирин 100 мг/сут, статины, которую пациенты получали не менее чем за 4 мес. до включения в исследование и продолжали в неизменных суточных дозах в процессе исследования, позволила повысить антиагинальную эффективность проводимой терапии, достоверно снизить частоту ангинозных приступов, сократить потребность в сублингвальных нитропрепаратах короткого действия. В отдельных работах [6] зависимости сокращения частоты ангинозных приступов и потребности в сублингвальных нитратах найдено не было (оценивались дозы Милдроната 500 мг/сут и 1000 мг/сут).

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования – МИЛСС II, в котором было продемонстрировано, что прием Милдроната при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни пациента.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки в сочетании со стандартной терапией при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Основной задачей исследования являлась оценка эффективности Милдроната в отношении симптомов ИБС и влияния Милдроната на толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией.

Исследование МИЛСС II проводилось в соответствии с правилами “Качественной клинической практики” (ICH/GCP) и требованиями нормативных актов

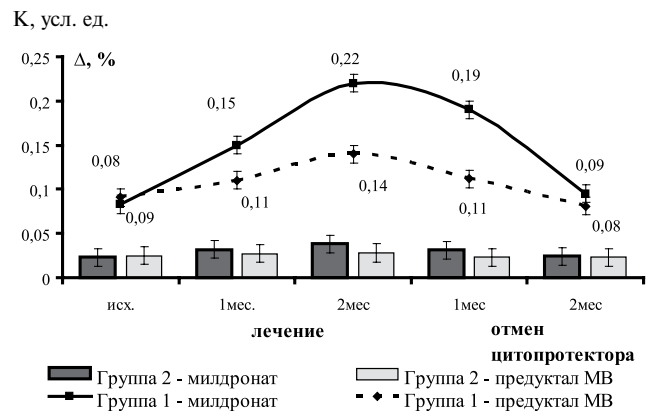


Рис. 1. Динамика коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных ИБС с умеренной (группа 1) и выраженной (группа 2) исходной дисфункцией сосудистого эндотелия на фоне антиагинальной терапии в сочетании с Милдронатом® либо триметазидином.

Таблица 2

Динамика некоторых параметров эхокардиографии у больных артериальной гипертонией на фоне лечения ($M \pm m$)

Период	Используемый препарат	ИММЛЖ (г/м)	ВИВР (мс)	Е/А	ФВ (%)
До лечения	энalapрил и Милдронат	155,8±2,5	114,4±1,8	0,98±0,03	62,4±1,8
	энalapрил и триметазидин	156,6±2,6	113,1 ± 1,6	0,98±0,02	62,1 ± 1,5
	энalapрил	156,1±2,8	113,6±1,4	0,97±0,03	62,7±1,8
1 мес.	энalapрил и Милдронат	148,6±2,7***	110,4±1,8**	1,18±0,02***	63,3±1,4
	энalapрил и триметазидин	147,7±2,6***	111,1 ± 1,6	1,06±0,02***	62,9±1,4
	энalapрил	147,6±3,0***	111,6±1,4	1,05±0,03**	63,0±1,5
6 мес.	энalapрил и Милдронат	129,7±3,0***	96,4±2,4***	1,47±0,03***	66,4±1,0***
	энalapрил и триметазидин	140,3±2,8***	101,5±1,6***	1,20±0,02***	64,0±1,1
	энalapрил	139,5±2,9***	101,7±1,7***	1,21±0,04***	64,7±1,2
8 мес.	энalapрил и Милдронат	127,9±2,8***	93,4±2,3***	1,51±0,03***	65,9±1,0**
	энalapрил и триметазидин	137,2±2,7***	98,8±1,8***	1,24±0,02***	64,5±0,9*
	энalapрил	137,3±2,6***	98,6±1,6***	1,24±0,04***	65,2±1,1*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

Европейского союза о I – IV фазах клинических исследований, в 37 исследовательских центрах в четырех странах – Латвии, Литве, России и Украине. В исследовании участвовало 278 пациентов обоего пола, с хронической ИБС (стабильной стенокардией) II–III класса (Canadian Cardiovascular Society). Период исследования составил 13 месяцев: 4 недели подготовительного периода и 12 месяцев рандомизированной терапии – двойного слепого лечения. Основным объективным методом изучения толерантности пациентов к физической нагрузке был выбран метод велоэргометрии.

Все пациенты получали стандартное антиангинальное лечение (бета-блокатор, ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина).

Через 12 месяцев терапии среднее изменение общего времени нагрузки и максимально достижимой нагрузки по сравнению с исходным состоянием составило $55,05 \pm 88,01$ секунды и $7,78 \pm 13,90$ W в группе пациентов, принимавших Милдронат, и $0,79 \pm 68,21$ секунды и $0,10 \pm 12,40$ W в группе получавших плацебо (различия между группами были значимыми для обоих показателей, $p < 0,001$).

Через 12 месяцев время до возникновения депрессии сегмента ST на ≥ 1 мм и время до возникновения приступа стенокардии возросло с $425,63 \pm 160,97$ до $483,83 \pm 193,99$ секунд и с $460,50 \pm 155,51$ до $490,50 \pm 207,27$ секунд, в то время как в группе плацебо – с $398,98 \pm 45,75$ до $425,98 \pm 159,12$ секунд и с $443,29 \pm 148,23$ до $443,06 \pm 168,91$ секунд (т. е. практически не изменилось), различия между группами были статистически значимы ($p=0,01$ и $p=0,044$).

При длительном применении в течении 12 месяцев Милдронат хорошо переносился больными, не было выявлено статистически значимых различий между группами по параметрам безопасности.

Результаты исследования МИЛСС II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с приме-

нением Милдроната повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов.

При сравнительной оценке влияния терапии Милдронатом на интегральный показатель, характеризующий степень выраженности эндотелиальной дисфункции – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига K у больных стенокардией при проведении манжеточной пробы (рис.1) – установлено, что значение K достоверно увеличивалось, а прирост диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе возрастал с $7,7 \pm 0,5\%$ до лечения, до $9,4\% \pm 0,3$ ко 2-му мес терапии Милдронатом, что свидетельствует о повышении чувствительности эндотелия в ответ на манжеточную пробу и связано с увеличением NO-продуцирующей активности эндотелия. Однако у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции эндотелия (исходная степень дилатации плечевой артерии при манжеточной пробе менее 3,0) препарат не оказывал ощутимого влияния на коэффициент эндотелиальной дисфункции и прирост диаметра артерии. Препарат сравнения триметазидин (70 мг/сут) не оказывал ощутимого влияния на параметры дисфункции сосудистого эндотелия при любых степенях эндотелиальной дисфункции.

При оценке динамики параметров эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией, лечившихся Милдронатом, была выявлена прямая корреляционная связь уровня прироста диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе со степенью прироста пороговой нагрузки при выполнении ВЭМ пробы ($r=0,756$, $p < 0,05$). В тоже время влияния Милдроната на содержание в плазме продуктов деградации NO – нитритов и нитратов выявлено не было.

Улучшение функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией сочетались со снижением уровня липопероксидов в крови, в частности, концентрация

диеновых конъюгатов (первичных продуктов перекисного окисления липидов крови) в результате 2-х месячной терапии Милдронатом сократилась на 35%.

Улучшение энергообмена в миокарде на фоне приема Милдроната при хронических формах ИБС сочетается с улучшением систоло-диастолической функции левого желудочка. В отдельных работах [6] было отмечено некоторое увеличение фракции выброса левого желудочка и уменьшение давления в легочной артерии под влиянием Милдроната у больных со стабильной стенокардией. Применение Милдроната 1000 мг/сут в течение 6 недель у больных ХСН ишемического генеза, в сочетании с традиционной базовой терапией приводило к более выраженному увеличению, по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию ХСН, физической толерантности – величина пройденного пути при тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась на 79%, в группе сравнения – лишь на 55%, увеличению фракции выброса и ударного объема – на 10%, в отличие от 5% в группе сравнения, увеличению времени циркулярного укорочения волокон левого желудочка на 22%, в группе сравнения – на 15%.

Особое значение применение кардиопротекторов приобретает при коронарной ангиопластике, так как проведение чрезкожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием “оглушенного миокарда” с нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ, нарушения гемодинамики и появление различных аритмий [104, 97].

Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в том числе и при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [106]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца [95]. Для коррекции вышеописанных патологических изменений важное значение имеет нормализация метаболизма кардиомиоцитов, что и было подтверждено результатами клинического исследования, проведенного на базе Российского государственного медицинского университета.

В исследовании участвовало 149 пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК в возрасте от 41 до 75 лет, которым проводилось коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения или чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациентам первой группы (n=79 человек) к лекар-

ственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде за 10–15 дней до предполагаемой реваскуляризации к лекарственной терапии, применяемой для лечения стабильной стенокардии (нитраты, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы АПФ, антиаритмики), был добавлен препарат Милдронат (“Grindex”, Латвия) в дозировке 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Вторую группу (контрольную) составили 70 человек, которые не получали лекарственных препараты метаболического действия. При оценке индекса нарушения локальной сегментарной сократимости левого желудочка (ИНЛС), проведенного до ангиопластики и на 2-3 день после ее выполнения, было установлено, что применение Милдроната приводило к снижению ИНЛС на 15% после КШ, в то время как в группе сравнения, не получавшей Милдронат, значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5%. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения Милдроната ИНЛС сократился на 14%, в группе сравнения – на 2,5%. После выполнения баллонной ангиопластики ИНЛС снизился на 19,5% от исходного, а в группе сравнения – на 12%.

Включение в предоперационную подготовку Милдроната позволило сразу после ангиопластики увеличить фракцию выброса левого желудочка на 12%, в то время как достоверного изменения фракции выброса левого желудочка в группе сравнения в первые дни после операции не зарегистрировано.

Результаты приведенной работы свидетельствуют о способности Милдроната уменьшать степень гибернации миокарда при хронической ишемии, что подтверждается повышением показателей общей и локальной сократимости левого желудочка. При коронарной ангиопластике включение Милдроната в состав предоперационной и послеоперационной терапии позволяет ускорить восстановление сократительной функции миокарда на фоне улучшения коронарного кровотока и тем самым повышает эффективность коронарной реваскуляризации. Вместе с тем, авторами был описан эффект появления у отдельных больных новых зон гипокинезии после эффективной ангиопластики. Однако в группе больных, получавших Милдронат, таких случаев при КШ было выявлено лишь у 10% пациентов, а в группе сравнения – у 45 % больных. Эффект появления новых зон гипокинеза при ангиопластике может быть обусловлен активацией свободнорадикальных процессов в зоне реперфузии, вследствие восстановления кровотока в зоне артерии, подвергшейся реваскуляризации и развитием окислительного стресса на фоне реперфузионного синдрома [35].

Как показали дальнейшие исследования, во время операции в группе сравнения наблюдалось значительное (до 40%) повышение в крови вторичных продуктов деградации липопероксидов – малонового диальдегида (МД), сохраняющегося на высоком уровне в течение первых

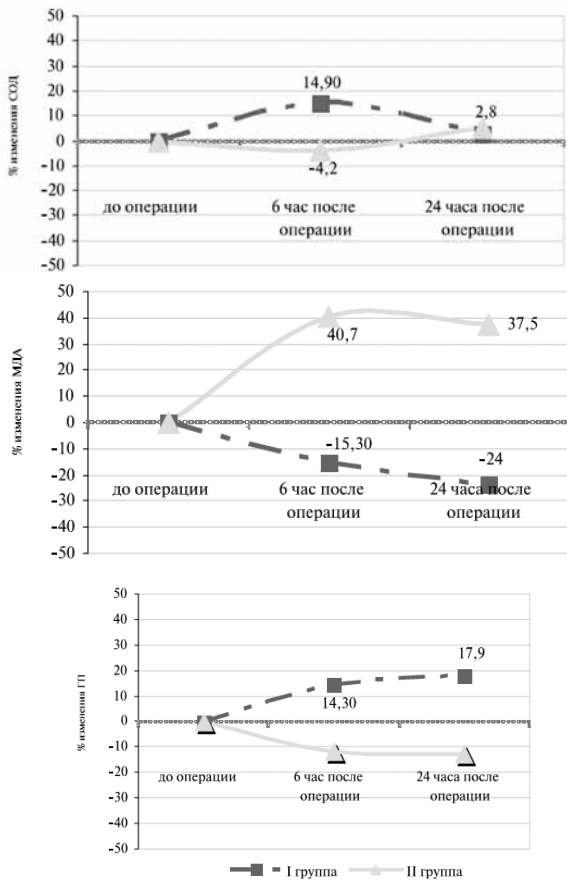


Рис. 2. Содержание малонового диальдегида (МДА), активность, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) у больных стабильной стенокардией в период коронарного шунтирования при лечении Милдронатом®.

суток после КШ, что подтверждает развитие постреперфузионного окислительного стресса. При этом активность ключевых антиоксидантных ферментов эритроцитов увеличивается незначительно (рис.2) [2].

Сахарный диабет является одним из ведущих факторов риска прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежат внутриклеточные нарушения метаболизма. Сахарный диабет существенно утяжеляет течение ИБС, способствует усилению эндотелиальной дисфункции, ускорению развития атеросклероза коронарных и магистральных артерий, усугублению гипоксических процессов в миокарде, активации свободнорадикального окисления, утяжелению окислительного стресса на фоне значительного снижения ферментативных систем антиоксидантной защиты. В значительной мере нарушения углеводного обмена отражаются на течении хронической сердечной недостаточности [7,27,54]. В этой связи, применение цитопротекторов у больных сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом представляется оправданным.

Так, в рандомизированное исследование [16] было включено 100 пациентов в возрасте 45 – 70 лет, страда-

ющих ИБС – ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2002) и сахарным диабетом типа 2 в стадии компенсации либо субкомпенсации углеводного обмена. Все больные, страдающие хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. При необходимости назначались мочегонные препараты и нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена проводилась моно- или сочетанная терапия гликлазидом и метформинном. Половине больных лечение дополнялось Милдронатом® 1000 мг/сут в течение 3-х мес.

Итоги исследования показали, что качество жизни, по результатам Миннесотского опросника, и толерантность к физическим нагрузкам, по результатам теста с шестиминутной ходьбой, у пациентов, которым дополнительно назначался Милдронат, увеличилось, соответственно, на 20% и 26,5%, а в группе сравнения – на 10% и 18,0% (p<0,05), при этом улучшение качества жизни происходило, в основном, за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя применение Милдроната не сопровождалось изменением уровня артериального давления, ЧСС. Была отмечена тенденция снижения, под влиянием Милдроната, концентрации гликированного гемоглобина в крови.

Отмечено положительное влияние Милдроната в составе комбинированного лечения ХСН у больных СД 2 типа на липидный профиль, что выражалось в снижении уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности ЛПОНП на 26,9% и 27,1%, соответственно, в контрольной группе достоверных изменений параметров липидного профиля отмечено не было.

В исследовании установлено, что прием Милдроната сопровождался незначительным повышением активности ключевых антиоксидантных ферментов в эритроцитах: каталазы – на 18%, супероксиддисмутазы (СОД) – на 12%, в группе сравнения изменений активности указанных энзимов не обнаружено. Динамика активности антиоксидантных ферментов сопровождалась снижением в крови уровня продуктов перекисного окисления: в основной группе концентрация диеновых конъюгатов сократилась на 41%, в группе сравнения – лишь на 20%.

Оценка влияния Милдроната на клиническое течение ХСН ишемического генеза у больных сахарным диабетом второго типа с автономной кардиальной нейропатией (АКН) показала [20], что на фоне базисной терапии у больных ХСН и СД 2 типа с АКН Милдронат через 16 недель наблюдения уменьшал нарушения variability сердечного ритма, что выражалось в увеличении SDNN на 46% (с 28,3 мс до 41,2 мс) и уменьшении SI регуляторных систем на 28% (p<0,05); в группе сравнения значение SDNN увеличилось только на 20%, SI – сократилось лишь на 12%.

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих сердечного ритма было выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. Терапия Милдронатом оказала достоверное воздействие только на величину LF — на 31%, в отличие от группы сравнения, где значение изменилось лишь на 7%, при этом значение HF в обеих группах изменилось равнозначно — выросло на 30%. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении Милдронатом.

Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АКН свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпато-парасимпатических влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики фатальных осложнений у этой категории больных.

В исследовании была подтверждена способность Милдроната увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции левого желудочка, что подтверждалось снижением степени тяжести сердечной недостаточности и улучшением качества жизни пациентов.

В ряде работ [44,59] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей бета-адреноблокаторы, уменьшать частоту и продолжительность периодов аритмии, преимущественно желудочковой экстрасистолии, у больных ИБС. Наибольший эффект препарата наблюдался у больных не имеющих постинфарктного кардиосклероза и постинфарктной аневризмы левого желудочка.

Как говорилось выше, в последние годы опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности цитопротекторов при лечении артериальной гипертонии. Интерес к такого рода исследованиям и перспективность применения цитопротекторов у таких больных обусловлены многочисленностью органов-мишеней при артериальной гипертонии (миокард, эндотелий сосудистого русла), ведущую роль в поражении которых играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, ангиопатиям, склеротическому поражению артериального русла, ремоделированию левого желудочка с формированием систоло-диастолической дисфункции сердца и развитию сердечной недостаточности. Учитывая, что цитопротекторы способны позитивно воздействовать на развитие указанных ключевых патологических механизмов формирования поражения органов мишеней, применение цитопротекторов при артериальной гипертонии действительно представляется актуальным.

Клиническая реализация указанных перспектив использования цитопротекторов у больных артериаль-

ной гипертонией явилось исследование, посвященное сравнительной оценке эффективности Милдроната у больных артериальной гипертонией, оптимизации процессов ремоделирования отдельных органов-мишеней и повышения эффективности гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных гипертонической болезнью [63].

В рандомизированное исследование включено 60 больных АГ II стадии, II ст. тяжести, не получавшие до скрининга постоянной гипотензивной терапии, которые были распределены на три группы по 20 человек (критериями рандомизации были возраст и степень тяжести АГ). Во всех группах в течение первых десяти суток проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции уровня АД, в дальнейшем терапия эналаприлом продолжалась в течение всего срока исследования. С 11-х суток пациентам первой группы назначался Милдронат (750 мг/сут), второй — триметазидин (70 мг/сут), в третьей (контрольной) до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом. Доза эналаприла для каждого пациента определялась достижением целевого уровня АД. На 6-й мес исследования цитопротекторы отменяли. Применение гипотензивной терапии у всех больных привело к снижению в крови уровня липопероксидов, однако в группе, принимавшей Милдронат, уровень ДК снизился более существенно (на 31%), чем в группах сравнения (около 20%). Изменение активности свободнорадикальных процессов сочеталось с увеличением степени эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы, однако у лиц, принимавших Милдронат, величина эндотелий-зависимой вазодилатации была достоверно выше (табл.1).

Применение Милдроната на фоне гипотензивной терапии не только усиливало вазодилатирующую активность сосудистого эндотелия, но и увеличивало ангиопротективный эффект терапии: толщина комплекса интима-медиа при лечении Милдронатом сократилась на 16,2%, при монотерапии эналаприлом и терапии эналаприлом и триметазидином, соответственно, лишь на 9,5 % и 9,7%.

Применение Милдроната у больных АГ в сочетании с эналаприлом усиливало гипотензивный эффект последнего, ускоряло достижение целевого уровня АД, в большей степени снижало индекс времени и индекс площади для систолического и диастолического АД, способствовало нормализации суточного профиля АД в большем числе случаев, чем при монотерапии ИАПФ.

В работе доказано, что включение кардиопротектора Милдроната в комплексную терапию, способствует, в результате 6-месячного лечения, ремоделированию левого желудочка и улучшению его диастолической функции. Учитывая, что как в основной группе, так и в группах сравнения, достигался целевой уровень АД, то процессы ремоделирования левого желудочка

у больных, получавших сочетанную терапию эналаприлом и Милдронатом, вероятно, не связаны с нормализацией гемодинамики, а обусловлены цитопротективным воздействием на миокард. В частности, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) к 6-му месяцу лечения Милдронатом и эналаприлом снизился на 16,8%, а в группах сравнения снижение составило, соответственно, 10,4% и 10,6%.

Об улучшении диастолической функции левого желудочка у больных с АГ под влиянием Милдроната свидетельствовало большее снижение времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР) в отличие от групп сравнения (табл. 2), а также увеличение отношения максимальных скоростей фаз трансмитрального потока Е/А, увеличение которого к 6 мес терапии происходило в большей степени (на 49%), чем в группах сравнения (на 26-28%, табл.2).

Таким образом, использование Милдроната в составе комплексной терапии при АГ позволяет ускорить нормализацию АД, улучшить суточный профиль, уменьшить проявление эндотелиальной дисфункции, улучшить систоло-диастолическую функцию левого желудочка, способствует ремоделированию левого желудочка, уменьшает морфологические проявления гипертонической ангиопатии, снижает интенсивность свободнорадикальных процессов, что позволяет использовать препарат в качестве эффективного средства вторичной профилактики гипертонии, прогрессирования поражения органов-мишеней и развития ассоциированных заболеваний.

Острая церебральная дисциркуляция и церебро-васкулярная болезнь является одним из серьезных осложнений АГ. Использование Милдроната (1000 мг/сут

в течение 20 дней) у больных с ишемическим инсультом в остром периоде оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений [34]. В частности, установлено, что при лечении Милдронатом повышение церебральной перфузии (методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) в зонах её изначального снижения, соответствует ишемическим очагам повреждения по данным МРТ. Наиболее значимое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом по типу кардиогенной эмболии, т. е. при отсутствии поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы. Применение препарата способствовало повышению общей активности, внимания; у больных увеличивался темп выполнения заданий, переключаемость, улучшалась память, что обусловлено улучшением нейродинамического фона.

Меньшей динамике в этот период подвергались очаговые неврологические нарушения, которые обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было значимым (двигательные нарушения, дизартрии и моторная афазия).

Приведенные в настоящем обзоре факты свидетельствуют о многогранности фармакодинамики цитопротектора Милдроната, обусловленной его способностью оптимизировать внутриклеточный энергетический обмен, независимо от локализации метаболических нарушений и их этиологии, что определяет возможность клинического применения препарата, независимо от специфики поражения сердечно-сосудистой системы и свидетельствует о перспективности широкого применения Милдроната в терапевтической практике.

Литература

1. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. и др. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М: Медицина, 1994, 319с.
2. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации// Российский кардиологический журнал, 2009; 1 (75): 31-37.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации// Российский кардиологический журнал, 2006; 4: 45-50.
4. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах// Русский медицинский журнал, 1997; 5: 551-558.
5. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда// Клиническая геронтология, 1996; 1: 3-7.
6. Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом// Российский кардиологический журнал, 2007; 4 (66): 48-51.
7. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000, 672с.
8. Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом. Словакофармацевт, 1997; VII, 2: 38-44.
9. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения) М.: Медицина, 1989, 157с.
10. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии// Болезни сердца и сосудов, 2006; 3: 2-9.
11. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний// Международный медицинский журнал, 2001; 3: 9-14.
12. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната// Эксперим. и клинич. Фармакотерапия, 1991; 19: 23-29.
13. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда// Эксперим. и клинич. Фармакотерапия, 1991; 19: 135-139.
14. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования// Медицинские новости, 2007; 6: 80-84.
15. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда// Экспериментальная и клиническая фармакотерапия, 1991; 19: 153-158.
16. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса// Российский кардиологический журнал, 2010; 2 (82): 45-51.
17. Чирчия С., Фрагассо Г., Дабровски П. и др. Влияние триметазидина на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца// Am. J. Cardiol. 1998; 82: 137-139.
18. Костин В.И., Трубникова О.А., Абалмасов В.Г. и др. Влияние триметазидина на коронарный резерв, сократительную функцию

- миокарда и качество жизни у больных с кардиологическим синдромом X// Клинич. фармакология и терапия, 2001; 10, 4: 78-80.
19. Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Тулева С.А. и др. Влияние цитохрома С на миокард во время реперфузии// Патол. физиология и эксперим. терапия, 1999; 4, 25-29.
 20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией// Российский кардиологический журнал, 2009, 3 (77): 69-75.
 21. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Триметазидин — новое направление в цитопротекции миокарда// Клинич. Геронтология, 1998; 1: 65-75.
 22. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчилю О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией// Медицина неотложных состояний, 2007; №1(8): 73-78.
 23. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте// Эксперим. Фармакотерапия, 1991; 19: 113-117.
 24. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения М.: Ньюдиамед, 2006, 254с.
 25. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью// Экспериментальная и клиническая фармакотерапия, 1991; 19: 159-163.
 26. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты// Кардиология, 1998; 6: 4-19.
 27. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно — сосудистых заболеваний// Сердечная недостаточность, 2003; 1: 12-15.
 28. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности// Русский медицинский журнал, 2002; 10, 1: 11-15.
 29. Зотова И.В., Загейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза// Кардиология, 2002; 4: 58-67.
 30. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции// Кардиология СНГ, 2006; 4: 267-270.
 31. Калвиньи И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: ПАО "Grindex", 2001, 5 с.
 32. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999, 291-360.
 33. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца// Кардиология, 2000; 6: 69-74.
 34. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах// Российский кардиологический журнал, 2009; 4(78): 55-63.
 35. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната// Российский кардиологический журнал, 2009; 2(76): 54-58.
 36. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: автореф. дис. канд. мед. наук: (14.00.06) ТМА Томск, 1990, 23с.
 37. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003; 4: 26-30.
 38. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994, 58-77.
 39. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости// Украинський вісник психоневрології, 2006; 14, вип.2: 99-103.
 40. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза// Российский кардиологический журнал, 2009; 1: 49-56.
 41. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. М.: МЗ России, 2003, 24с.
 42. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и др. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната// Фарматека, 2005; 13: 99-104.
 43. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки// Медицинские новости, 2008; 11: 7-13.
 44. Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии// Российский кардиологический журнал, 2010; 1 (81): 82-84.
 45. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002; 3: 4-8.
 46. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А. и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2009; 1: 4-9.
 47. Постановление Правительства РФ от 17 июля 2001 г. N 540 "О федеральной целевой программе "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации"// Собрание законодательства Российской Федерации, 2001; 31: 3280.
 48. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидин в комплексной терапии острого инфаркта миокарда// Терапевт. Арх., 1996; 4: 20-28.
 49. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов// Кардиология, 2001; 4: 39-42.
 50. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 6, ч. 1: 15-24.
 51. Тимофеева Т.Н., Константинов В.В., Иванов В.М. и др. Результаты мониторинга артериальной гипертензии среди населения России с 2003-04 по 2005-07 гг// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 2008; 6, Прил. 1: 75.
 52. Козина А.А., Васюк Ю.А., Юшук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ИБС// Артериальная гипертензия, 2003; 9, 4: 124-127.
 53. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни// Артериальная гипертензия, 2003; 9, 6: 202-205.
 54. Балаболкин М.И., Кремская В.М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа// Кардиология, 2004; 7: 90-97.
 55. Сальникова С.Н., Буторов В.Н., Бугаев А.С. Применение цитопротектора милдроната в терапевтической клинике// Актуальные вопросы клинической транспортной медицины: научные труды ЦКБ МПС РФ, 2002; 6: 474-486.
 56. Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты: автореф. дис. канд.мед.наук, Купавна, 1994, 39с.
 57. Сисакян А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартаном на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертензией// Медицинский Вестник Эребуни, 2007; № 1(29): 85-91.
 58. Семенова Г.Г., Кокорева Л.В. Сравнительная эффективность лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением миокардиальных цитопротекторов// Российский кардиологический журнал, 2007; 2 (64): 77-82.
 59. Николенко Т.А., Михин В.П., Савельева В.В. Сравнительная антиаритмическая активность мексикора и милдроната у больных ИБС. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отделения РАЕН, Курск, 2009; 2: 73-75.
 60. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г. и др. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ — возможности фиксированной комбинации Логимакс// Русский медицинский журнал, 2009; 17, 8: 548-551.
 61. Тюрников П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения.// Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2004; 3: 57-59.

62. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией// Российский кардиологический журнал, 2009; 6 (80): 34-38.
63. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом// Российский кардиологический журнал, 2009; 5: 46-50.
64. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние кардиопротекторов Мексикора и Милдроната на гипотензивную эффективность метопролола у больных артериальной гипертензией// Фарматека, 2009; 15: 95-99.
65. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние милдроната на функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией// Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2009; 2: 125-129.
66. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки): автореф. дис. д-ра мед. наук: (14.00.06.), ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава, М. 1999, 46с.
67. Загейщиков Д.А., Мишушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца// Кардиология, 2000; 40, 2: 14-17.
68. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? //Русский медицинский журнал, 2001; 9, 2: 88-90.
69. Школьников В.М., Милле Ф., Вален Ж. Ожидаемая продолжительность жизни и смертность населения России в 1970-1993 годах: анализ и прогноз. М.: Фонд "Здоровье и окружающая среда", 1995, 126с.
70. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии// Артериальная гипертензия, 2002; 2: 45-49.
71. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента// CONSILIUM-MEDICUM, 2001; 3, 2: 61-65.
72. Сорока Н.Ф., Ласкина О.В., Борис А.М. и др. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца?// Репент, 2000; 5: 131-134.
73. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing// Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987; 33:205-207.
74. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compered with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina// Clin. Drug Invest. 1997; 13: 116-122.
75. Diaz M, Frei B, Vita J, Keaney J. Antioxidants and atherosclerotic heart disease// N. Engl. J. Med. 1997; 337: 408-416.
76. Steg P, Grollier G, Gallay P, et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis// Eur. Heart J. 1998; 19: 365.
77. Azurna H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation// Brit. J. Pharmacol. 1986; 88: 411-415.
78. Kirimoto T, Nobori N, Asaka Y, et al. Beneficial effect of MET-88, a -butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts// Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1996; 331(2): 163-178.
79. Nakano M, Kirimoto I, Asaka A, et al. Beneficial effects of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats// Fun-dam. Clin. Pharmacol. 1999; 13, 5: 521-526.
80. Michaelides A, Vyssoulis G, Bonoris P, et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment// Cur. Ther. Res. 1989; 3: 342-347.
81. Bluth EI, Stavros AT, Marich HW. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria// J. Radiographics. 1988; 8: 487-506.
82. Busse R, Luckhoff A, Bassenge E. Endothelium-derived relaxing factor inhibits platelet activation// Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1987; 336: 562-566.
83. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium// Clin. Chem. 1998; 44: 1809-1819.
84. Skarda I, Dzerve V, Klincare D, et al. Changes of the patients common state and hemodynamic parameters due to the long-term Mildronate treatment of congestive heart failure//1st Intern. Meet. "Heart Failure '95": Abstr. (Apr. 1-4 1995, Amsterdam): 10.
85. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation. 1997; 96: 1432-1437.
86. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study// Cardiovasc. Drugs and Therapy. 1990; 4: 853-860.
87. Cowley AW Jr. The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension// Am. J. Med. 1980; 68(6): 906-916.
88. Denisov ET, Denisova TG. Handbook of Antioxidants// CRC Press, New York, 2002, 185p.
89. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension// Hypertension. 1990; 16(1): 89-101.
90. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension// Physiol. Rev. 1982; 62: 347-504.
91. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace// Circulation. 2006; 113: 1708-1714.
92. Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction// Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol. 1999; 64: 157-160.
93. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure// Jam. Coll. Cardiol. 1998; 31: 1352-1356.
94. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment// JAMA. 1996, 275(20): 1571-1576.
95. Lopaschuk GD et al. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы – новые подходы к лечению ишемической болезни сердца// Медикография 1999; 21, 2: 21-28.
96. Mak S, Newton GE. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts// Chest. 2001; 120: 2035-2046.
97. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning an NHLBI workshop// Circulation 1998; 97: 1848-1867.
98. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion//Circulation. 1986; 74: 693-702.
99. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent// Drugs Fut. 1996; 21, 1: 87.
100. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion// Circ. Res. 1995; 77: 510-518.
101. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF-dependent protein phosphorylation// Nature. 1983; 306: 174-176.
102. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension// J. Hypertens. 2001; 19: 921-930.
103. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications// Circulation. 1990; 81: 1161-1172.
104. Ferreira R, Burgos M, Llesuy S, et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia// Ann.Thorac.Surg. 1989; 48: 77-84.
105. Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998// Hypertension. 2001; 38: 827-832.
106. Taegtmeier H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy// Am.J.Cardiol. 1998; 82: 54k-60k.
107. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report// JAMA. 2003; 289(19): 2560-2572.
108. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension// J. Hypertens. Suppl. 1996; 14(5): 83-93.

Поступила 15/06 – 2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

[Михин В.П. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Хлебодаров Ф.Е. – врач-кардиолог].

УДК 615.225.3

*Н. Ю. Семиголовский, С. Ю. Колбасов, Д. В. Лисицын, М. Ф. Фазылов***ПОВЫШЕНИЕ ЗАЩИТНЫХ СВОЙСТВ МИЛДРОНАТА***Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России,
Институт токсикологии МЗиСР России, Санкт-Петербург*

Введение. В лечении гипоксических осложнений, возникающих при самой разнообразной патологии, широко используются в настоящее время разные антиоксиданты (витамины Е, С, группы В и их производные, тиоловые соединения, полифенолы, ферментные препараты и др.). Предлагается также применение разнообразных комбинаций антиоксидантов и антигипоксантов (витамин С + унитиол или рибоксин; актовегин + инстенон; церебролизин + реомакродекс) и их сочетаний с иммуномодуляторами, вазоактивными средствами и др. [1–3].

Общепризнанно также, что такие распространенные гипоксические состояния как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность и мозговой инсульт занимают в настоящее время лидирующее положение среди причин инвалидизации и смертности населения. В их лечении традиционно используют различные классы препаратов — нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, мочегонные средства, сердечные гликозиды, антикоагулянты, дезагреганты и др. Из средств т.н. цитопротекторного действия (антиишемического, антигипоксического) популярными препаратами в настоящее время являются триметазидин (предуктал) и милдронат. В отличие от триметазидина милдронат не обладает синдромом отмены [4].

Помимо спортивной медицины, для которой и был первоначально предложено применение милдроната, достаточно давно было выявлено его благоприятное действие и в клинике у больных при хронической сердечной недостаточности [5–8] (остром инфаркте миокарда [4, 9], ишемическом инсульте [10, 11] и других заболеваниях и состояниях (пульмонология, офтальмология, наркология).

По своей структуре милдронат является синтетическим аналогом предшественника биосинтеза карнитина — гамма-бутиробетаина. Установлено, что, как и карнитин, он участвует в энергетическом обмене клеток и тем самым предупреждает активацию реакций гликолиза, которые доминируют в условиях тканевой гипоксии, влияя на процессы окисления свободных жирных кислот [12]. Новый импульс для развития получила эта проблема в 2000 году, когда японские исследователи (Hayashi Y. и соавторы* — цит. по [12]) установили, что милдронат более чем на 30 % увеличивает продолжительность жизни экспериментальных животных при сердечной недостаточности, вызванной инфарктом миокарда.

Используя милдронат в лечении больных острым инфарктом миокарда с 1992 года, мы установили, что применение препарата в составе комбинированной терапии

* В Японии препарат известен как МЕТ-88.

улучшает клинический статус больных ИБС, сократительную функцию левого желудочка, повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Препарат использовали в остром периоде заболевания и на этапах реабилитации, что позволило снизить летальность от острого инфаркта миокарда [4]. В последнее время мы задались вопросом об увеличении эффективности милдроната с помощью комбинации с другим веществом этого ряда, но обладающим субстратным механизмом действия. Тем более что известны побочные действия милдроната: диспепсия, возбуждение, тахикардия, изменение артериального давления, кожный зуд. А противопоказаниями к его применению являются: гиперчувствительность, органические поражения ЦНС. Считается, кроме того, что пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек при длительном применении милдроната следует соблюдать осторожность.

В клинической практике в качестве биологически активных веществ с широким фармакологическим спектром действия все чаще применяют соединения янтарной кислоты [13, 14]. Известно, что под их влиянием значительно уменьшается или полностью компенсируется постгипоксический метаболический ацидоз различного происхождения. Такой эффект связывают прежде всего с энергодающим действием сукцината — интермедиатора цикла Кребса. Результатом использования сукцината является увеличение синтеза АТФ, торможение гликолиза и усиление глюконеогенеза. Потеря интермедиаторов цикла Кребса возрастает при гипоксии, острых и хронических интоксикациях. Поэтому пополнение их пула считается необходимым. Причем для восстановления пула всех органических кислот цикла Кребса оказалось достаточным экзогенного введения лишь одного сукцината [14, 15]. Доклинические исследования показали наличие у янтарной кислоты биологической активности с уникальным сочетанием проявлений по отношению к здоровому организму. Сукцинат выступает в роли адаптогена и актопротектора, а при наличии патологических расстройств проявляет нетипично высокий терапевтический эффект [12, 14].

Отсюда перспективным считают лечебное применение сукцината при острой и хронической ишемической болезни сердца, в нейрореаниматологии, при поражениях печени различной этиологии, для повышения устойчивости организма человека к неэлектролитному действию алкоголя, к ионизирующим излучениям и ядам, а также как антистрессорного средства. Считают, что антистрессорный эффект янтарной кислоты обусловлен ее антигипоксическим действием как за счет влияния на транспорт медиаторных аминокислот, так и за счет увеличения через шунт Робертса содержания в головном мозге γ -аминомасляной кислоты [16].

Наиболее активно экзогенный сукцинат захватывается печенью, что сопровождается повышением ее детоксицирующей активности и гепатопротекторным действием [19].

Преимущество экзогенного сукцината в скорости окисления перед другими субстратами тканевого дыхания особенно выражены в условиях гипоксии. Кроме того, противоишемический эффект экзогенной янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы. В эксперименте [16] янтарная кислота предотвращала появление факторов риска атерогенеза (гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гиперлипопротеинемию низкой и очень низкой плотности). Она нормализует содержание гистамина и серотонина в крови и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца [17]. При использовании сукцината отмечали стабилизацию гемодинамики и рост толерантности к физическим нагрузкам [13, 18].

Мы предположили, что антиоксидантные, антистрессорные и гепатопротекторные свойства янтарной кислоты в комбинированном препарате могут нивелировать нежелательные побочные явления при использовании милдроната в качестве монотерапии. Известные свойства янтарной кислоты могут усилить антигипоксический и антиишемический потенциал такой рецептуры, дополнив его антиатерогенным действием.

Целью исследования явилось изучение двух рецептур: милдронат 40 мг/кг с янтарной кислотой 15 мг/кг (рецептура 1) или 30 мг/кг (рецептура 2) в нагрузочных и гипоксическом тесте в сравнении с милдронатом 40 мг/кг.

Сопоставление защитного эффекта комбинаций милдроната с сукцинатом в разных дозировках и милдроната проведено в моделях изучения антигипоксической и адаптационной активности.

Изучалась активность двух рецептур в дозах, рекомендованных для человека: рецептура № 1 — янтарная кислота 100 мг, милдронат 250 мг; рецептура № 2 — янтарная кислота 200 мг, милдронат 250 мг. Объем испытаний определялся «Правилами доклинических исследований безопасности и эффективности фармакологических веществ» [19].

Материал, методы и результаты исследования. Эксперименты выполнялись на нелинейных белых мышах-самцах из питомника Рапполово (г. Санкт-Петербург) весом 19–21 г. При исследовании по каждой из моделей использовали по четыре группы животных:

- контрольную (без введения рецептур);
- с введением рецептуры №1;
- с введением рецептуры №2;
- с введением милдроната в дозе 250 мг.

Группы содержали по 10 животных. Кроме этого, имелась одна общая группа интактных мышей численностью в 20 животных, представлявшая видовую норму.

Выбор направлений изучения фармакологической активности рецептур определялся предполагаемыми показаниями к их применению, главным из которых является адаптация организма к неблагоприятным и экстремальным факторам окружающей среды (активация свободно-радикальных реакций, оксидантные повреждения, гипоксия, энергодифицитные состояния) и про-тивоишемическое действие (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт).

Из сравнительных нагрузочных тестов использовались модели максимальной длительности статической работы (удержание белыми мышами своего тела на вертикальной сетке), длительности плавания мышей с грузом (тест динамической работы). Из моделей экстремальных факторов использовали моделирование гипоксии в замкнутом объеме («баночная гипоксия»).

Рецептуры вводили ежедневно per os на протяжении 7 дней белым нелинейным мышам с помощью дозатора с атравматическим наконечником в 10 часов утра в адаптированных дозах (в 10 раз больших, чем для человека на кг веса): рецептура № 1 — милдронат 40 мг/кг, янтарная кислота 15 мг/кг; рецептура № 2 — милдронат 40 мг/кг, янтарная кислота 30 мг/кг; милдронат — 40 мг/кг. Кровь для исследований получали пункцией хвостовой вены или после декапитации животных.

Активность общих липидов, холестерина, билирубина сыворотки крови определяли с помощью наборов Био-Ла-Тест Чешской фирмы «Лахема». Содержание восстановленного глутатиона в печени определяли иодометрически, сульфгидрильных групп сыворотки крови — амперометрическим титрованием по Н.С. Рубиной, содержание гликогена — методом Самодьи. Уровень глюкозы в крови и гомогенатах органов определяли ортотолуидиновым методом. Интенсивность тканевого дыхания в гомогенатах органов определяли манометрическим методом Варбурга, содержание АТФ — хроматографически. Об интенсивности процессов ПОЛ судили по концентрации МДА и уровню гидроперекисей липидов, а состояние антиоксидантных систем оценивали по активности каталазы плазмы крови. Статистическую обработку результатов экспериментов проводили по Стьюденту-Фишеру.

1. Влияние рецептур на статико-силовую выносливость мышей. Влияние рецептур на статико-силовую выносливость изучали, регистрируя время висения мышей опытных и контрольной групп на вертикальной сетке. Критерием истощения статической силы считали время, когда мышшь уже не могла удерживать вес своего тела и падала с сетки вниз (собственный вес мышей составлял в среднем 23 г). Результаты эксперимента представлены в табл. 1. Они демонстрируют увеличение статической физической выносливости под воздействием обеих рецептур.

2. Влияние на длительность плавания мышей. Плавание является тяжелой физической динамической нагрузкой, позволяющей оценить эффективность адаптогенов. Оно осуществлялось с грузом (свинцовая трубка на резиновом кольце, прикрепляемая к корню хвоста), равным 5 % от веса тела, при температуре воды 38–39 °С. Критерием утомления и прекращения плавания считали первое «ныряние» с погружением носовых ходов в воду. В большой ванне одновременно плавали по 5 животных из каждой наблюдаемой группы. Результаты представлены в табл. 2.

3. Антигипоксическое действие. Дыхание из замкнутого пространства — респерация — является достаточно адекватной и простой моделью острой гипоксии. Животное, поглощая кислород из замкнутого пространства вследствие дыхания, испытывает развитие его дефицита — гипоксическую гипоксию, что позволяет оценивать исследуемый препарат по интегральным показателям летальности за определенное время наблюдения и устойчивости к дефициту кислорода (максимальной продолжительности жизни).

Животные помещались в банку объемом 250 мл, плотно закрытую стеклянной крышкой, смазанной герметиком. Фиксировали с помощью секундомера максимальную продолжительность жизни и симптомы танатогенеза. Банки с животными во время исследования находились в кондиционере, обеспечивающем постоянство условий эксперимента (температура +20 °С, влажность — 65–70 %, атмосферное давление). Контролем служили интактные животные.

После гибели у каждого животного *ex tempore* получали головной мозг, проводили его гомогенизацию (400 об/мин, 10 ходов пестика) и определяли в гомогенате активность каталазы, уровень диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов. Эти показатели (см. табл. 3) позволяют оценивать антиоксидантные свойства препарата.

Таблица 1

Физическая выносливость мышей в тесте статической силовой нагрузки собственным весом ($M \pm m$)

Группы животных	Длительность висения, мин
Контроль	21,7 ± 0,5
Рецептура № 1	29,2 ± 0,7*
Рецептура № 2	31,7 ± 0,3*
Милдронат	25,5 ± 0,5*

Примечание: * — достоверные отличия от контроля при $P < 0.05$

Таблица 2

Длительность плавания мышей с грузом после введения рецептур ($M \pm m$)

Группы животных	Длительность плавания, мин
Контроль	266,9 ± 4,9
Рецептура № 1	37,4 ± 5,6*
Рецептура № 2	36,8 ± 4,8*
Милдронат	32,5 ± 5,2*

Примечание: * — достоверные отличия от контроля при $P < 0.05$

Таблица 3

Эффективность рецептур в тесте «баночной гипоксии» ($M \pm m$)

Группы животных	Показатель			
	Продолжительность жизни, мин	Малоновый диальдегид, нмоль/мг белка	Каталаза, мкмоль H_2O_2 /мг мин	Гидроперекиси липидов, ед. опт. плотности при 480 нм
Интактные	—	2,82 ± 0,31	9,42 ± 0,63	0,12 ± 0,01
Контроль	33,6 ± 2,2	4,56 ± 0,62	3,42 ± 0,54	0,48 ± 0,02
Рецептура № 1	47,5 ± 1,2*	3,22 ± 0,64*	5,46 ± 0,53*	0,28 ± 0,03*
Рецептура № 2	46,3 ± 1,7*	3,12 ± 0,54*	5,36 ± 0,53*	0,27 ± 0,03*
Милдронат	38,5 ± 1,0*	3,82 ± 0,44*	5,60 ± 0,59*	0,33 ± 0,02*

Примечание: * — достоверные отличия от контроля при $P < 0.05$

Оказалось, что рецептуры достоверно увеличивают время жизни мышей, при этом стабилизируются показатели перекисного окисления липидов (снижались уровни малонового диальдегида и гидроперекисей липидов мозга) и восстанавливалась антиокислительная (каталазная) активность, что свидетельствует об увеличении резервной антиокислительной активности мозга.

4. Показатели функционального состояния адаптационных систем организма. Показатели, характеризующие энергетический обмен, обмен липидов и антиокислительную активность организма после 7-дневного введения рецептур представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели функционального состояния адаптационных систем организма

Показатели	Контроль	Рецептура № 1	Рецептура № 2	Милдронат
Масса тела, г	23,5 ± 1,5	24,2 ± 1,3	25,2 ± 1,3	23,2 ± 1,2
Общие липиды, сыворотка, г/л	3,7 ± 0,3	3,3 ± 0,2*	3,2 ± 0,2*	3,4 ± 0,2*
Холестерин, сыворотка, ммоль/л	1,72 ± 0,44	1,68 ± 0,24	1,67 ± 0,26	1,66 ± 0,34
Билирубин общий, сыворотка, ммоль/л	3,0 ± 0,3	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,2
-SHгp, сыворотка, мг %	1650 ± 90	1630 ± 40	1635 ± 50	1640 ± 60
Восстановленный глутатион, печень, мг %	160 ± 8	166 ± 11	165 ± 11	162 ± 11
Гликоген, печень, мг %	2500 ± 100	2460 ± 150	2470 ± 150	2480 ± 120
Глюкоза, сыворотка, мг %	90 ± 10	88 ± 12	87 ± 12	91 ± 13
Глюкоза, мышцы, г %	140 ± 30	151 ± 10	149 ± 40	148 ± 40
АТФ, сердце, мкмоль / г	2,4 ± 0,2	3,0 ± 0,2*	3,1 ± 0,2*	2,8 ± 0,1*
АТФ, мышцы, мкмоль / г	5,1 ± 0,2	5,9 ± 0,4*	5,8 ± 0,2*	5,0 ± 0,2
Интенсивность тканевого дыхания, сердце, мкл O ₂ / 100 мг / час	60 ± 5	73 ± 6*	72 ± 6*	58 ± 3
Интенсивность тканевого дыхания, мышцы, мкл O ₂ / 100 мг / час	20 ± 4	31 ± 4*	30 ± 4*	25 ± 2

Примечание: * — достоверные отличия от контроля при $P < 0.05$

Представленные результаты свидетельствуют об антигипоксической и адаптационной направленности действия изученных рецептур, причем рецептура № 1 (соответствует милдронату 250 мг + сукцинат 100 мг) превосходит по эффективности защитного действия препарат сравнения милдронат (250 мг), а рецептура № 2 (соответствует милдронату 250 мг + сукцинат 200 мг) не добавляет статистически достоверно протекторной активности такой комбинации. Перспективным является дальнейшее изучение комбинированного препарата, включающего милдронат и янтарную кислоту, для усиления эффективности антигипоксической защиты и нивелирования побочных действий милдроната.

Summary

Semigolovskiy N. Yu., Kolbasov S. Yu., Lisitsin D. V., Fazylov M. F. Increase of protective activity of mildronate.

The combinations of mildronate with succinate potentiate prolongate the life of mice in a hermocamera, its potentiate static and dynamic tolerance, stabilise lipid peroxidation and demonstrate antioxidant activity. High doses of succinate do not increase the pharmacological activity of the combination. Combination of mildronate with succinate increases the protective pharmacological activity of the drug in a certain range of doses.

Key words: mildronate, succinate, antihypoxic and adaptogenic pharmacological activity.

Литература

1. *Абрамченко В. В.* Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. СПб, 2001. 400 с.
2. *Вахрушев Я. М., Трусов В. В., Соловьева Н. Е.* Опыт сочетанного применения трентала и солкосерила в лечении больных хроническим панкреатитом // Тер. архив. 1988. Т. 60. № 2. С. 129–133.
3. *Кокорева Н. Е.* Комплексная оценка терапевтической эффективности фосфокреатина (неотона) и его сочетания со стрептодеказой при инфаркте миокарда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 1993.
4. *Семиголовский Н. Ю.* Антигипоксанты в анестезиологии и реаниматологии (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997. 42 с.
5. *Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. и др.* Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. № 6. С. 69–74.
6. *Люсов В. А., Савчук В. И., Савенков П. М. и др.* Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте // Экспер. и клин. фармакотер. 1991. № 19. С. 113–117.
7. *Ольбинская Л. И., Голоколонова Г. М.* Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Клин. мед. 1990. № 1. С. 39–42.
8. *Сахарчук И. И., Денисенко Г. Т., Грушко В. С. и др.* Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных с хронической ишемической болезнью сердца // Врач. дело 1989. № 9. С. 21–23.
9. *Костюченко А. Л., Семиголовский Н. Ю.* Антигипоксант милдронат в остром периоде инфаркта миокарда // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы / Мат. Российской науч. конф. СПб.: ВМедА, 1994. вып. 2. С. 126.
10. *Винничук С. М.* Эффективность лечения милдронатом больных ишемическим инсультом // Врач. дело. 1991. № 7. С. 77–79.
11. *Суслина З. А., Федорова Т. Н., Максимова М. Ю., Ким Е. К.* Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Экспер. и клин. фармакол. 2003. № 3.
12. *Кальвиньи И. Я.* Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. 39 с.
13. *Ивницкий Ю. Ю.* Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционально-состояния и резистентности организма. СПб. 1998. 82 с.
14. *Лукьянова Л. Д.* Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции // Сб. науч. тр. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. СПб., 2001. С. 56–69.
15. *Кондрашова М. Н.* Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой // Терапевтическое действие янтарной кислоты / Под ред. В. Н. Кондрашовой. Пушкино, 1976. С. 8–30.
16. *Мутускина Е. А., Заржецкий Ю. В., Трубина И. Е. и др.* Влияние янтарной кислоты на постреанимационную патологию ЦНС и организма в целом // Анестезиология и реаниматология. 1996. № 5. С. 61–63.
17. *Румянцева С. А.* Комплексная антиоксидантная терапия реамберином у больных с критическими состояниями неврологического генеза // Реамберин: реальность и перспективы / Сб. науч. статей. СПб., 2002. С. 74–98.
18. *Исаков В. А., Коваленко А. Л., Евграфов В. Д.* Реамберин в терапии тяжелых форм гриппа // Реамберин: реальность и перспективы / Сб. науч. статей. СПб. 2002. С. 139–144.
19. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. 352 с.

УДК 615.0354

СИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА С КООРДИНАЦИОННЫМ КОМПЛЕКСОМ ТРИМЕТИЛГИДРАЗИНИЯ ПРОПИОНАТА И ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И ДЫХАНИЕ КЛЕТКИ

М.В. Журавлева^{1,2}, М.В. Грановская³, К.Я. Заславская⁴, Ю.Г. Казаишвили⁵,
В.С. Щербакова⁵, А.А. Андреев-Андриевский⁶, Д.И. Поздняков⁷, М.Ю. Высоких⁸

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Институт системной биологии, Университетский колледж Дублина,
D04 V1W8, Ирландия, Белфилд, Дублин, 4

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет Минздрава России»,
170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук,
123007, Россия, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А

⁷ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

⁸ Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского» Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
119992, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Получена 08.07.2022

После рецензирования 12.08.2022

Принята к печати 22.08.2022

В статье представлены результаты *in vitro* исследования оценки синергического действия препарата лекарственного препарата на основе координационного комплекса этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата на энергетический обмен и дыхание клетки.

Целью данного исследования являлась оценка митохондриально-направленного действия метаболического и антиоксидантного лекарственного средства на основе янтарно-кислого координационного комплекса с триметилгидразинием в отношении оптимизации энергообмена в клетках в условиях оксидативного стресса, а также на фоне ишемических процессов.

Для цитирования: М.В. Журавлева, М.В. Грановская, К.Я. Заславская, Ю.Г. Казаишвили, В.С. Щербакова, А.А. Андреев-Андриевский, Д.И. Поздняков, М.Ю. Высоких. Синергическое действие препарата с координационным комплексом триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината на энергетический обмен и дыхание клетки. *Фармация и фармакология*. 2022;10(4):387-399. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-387-399

© М.В. Журавлева, М.В. Грановская, К.Я. Заславская, Ю.Г. Казаишвили, В.С. Щербакова, А.А. Андреев-Андриевский, Д.И. Поздняков, М.Ю. Высоких, 2022

For citation: M.V. Zhuravleva, M.V. Granovskaya, K.Ya. Zaslavskaya, Yu.G. Kazaishvili, V.S. Shcherbakova, A.A. Andreev-Andrievskiy, D.I. Pozdnyakov, M.Yu. Vosokikh. Synergic effect of preparation with coordination complex "trimethylhydrazinium propionate+ethylmethylhydroxypyridine succinate" on energy metabolism and cell respiration. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(4):387-399. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-387-399

Материалы и методы. Исследование действия гидросукцинатного комплекса компонентов препарата Брейнмакс® проводили на изолированных митохондриях печени мыши. В процессе исследования оценивали потенциал митохондрий, скорость генерации в ходе дыхания перекиси водорода, а также скорость дыхания: а) нестимулированного малатом и пируватом, б) стимулированного малатом и пируватом (субстраты комплекса I), сукцинатом (субстрат комплекса II), в) на фоне блокады начального участка электрон-транспортной цепи ротеноном, г) при блокаде фосфорилирования олигомицином, д) на фоне вызванного FCCP разобщения и е) при заблокированном циаидом комплексе IV (цитохром С оксидазе).

Результаты. Было показано, что янтарно-кислый координационный комплекс с триметилгидразинием, являющийся действующим началом лекарственного препарата Брейнмакс®, значимо снижал трансмембранный потенциал митохондрий ($IC_{50}=197\pm 5 \mu M$), по сравнению с широко применяемыми препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинатом и мельдонием, что облегчает перенос продуцируемых АТФ в клетку и сохраняет жизнедеятельность митохондрий даже в условиях стресса. При исследовании дыхания митохондрий, стимулированном субстратами комплекса I (НАДФ-коэнзимQ-оксидоредуктазы), пирувата и малата, изучаемый препарат приводил к более выраженному росту потребления кислорода с $IC_{50}=75\pm 6 \mu M$. При оценке влияния комплекса на продукцию митохондриями АТФ, наиболее выраженное действие наблюдалось при добавлении изучаемого комплекса, что свидетельствовало о разобщении дыхания и окислительного фосфорилирования при данных концентрациях исследуемых соединений. При оценке влияния комплекса на продукцию изолированными митохондриями перекиси водорода, было показано значимое снижение продукции перекиси в пробах, содержащих комплекс триметилгидразиния пропионата и ЭМГПС.

Заключение. По совокупности полученных результатов можно предполагать, что выгодная конформация фармакофорных групп координационного комплекса этилметилгидроксипиридина сукцината и триметилгидразиния пропионата в составе лекарственного препарата Брейнмакс® приводит к синергетическому взаимодействию и более выраженному фармакологическому воздействию на клетки-мишени. Данный комплекс обеспечивает стабилизацию митохондриальной функции, интенсификацию выработки энергии аденозинтрифосфата и оптимизацию энергетических процессов в клетке, снижает выраженность оксидативного стресса и устраняет нежелательные эффекты ишемически-гипоксического повреждения тканей.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат; триметилгидразиния пропионат; янтарно-кислый координационный комплекс с триметилгидразинием; гидроксисукцинатный комплекс с триметилгидразинием; митохондрии; дыхание; оксидативный стресс; продукция перекиси

Список сокращений: ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат; ТМГП – триметилгидразиния пропионат; FCCP – карбонилцианид-п-трифторметокси-фенилгидразон; АТФ – аденозинтрифосфат; АТФ-азы – аденозинтрифосфатаза; АФК – активные формы кислорода; DAMPs – молекулярные паттерны клеточного повреждения; АДФ – аденозиндифосфат; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; МРБ – митохондриальные разобщающие белки.

SYNERGIC EFFECT OF PREPARATION WITH COORDINATION COMPLEX “TRIMETHYDRAZINIUM PROPIONATE+ETHYMTM METHYLHYDROXYPIRIDINE SUCCINATE” ON ENERGY METABOLISM AND CELL RESPIRATION

M.V. Zhuravleva^{1,2}, M.V. Granovskaya³, K.Ya. Zaslavskaya⁴, Yu.G. Kazaishvili⁵,
V.S. Shcherbakova⁵, A.A. Andreev-Andrievsky⁶, D.I. Pozdnyakov⁷, M.Yu. Vysokikh⁸

¹ Scientific Center for Expertise of Medicinal Products,
Bldg. 2, 8, Petrovsky Blvd., Moscow, Russia, 127051

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Bld. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

³ Institute of Systems Biology of University College Dublin,
4, Dublin, Belfield, Ireland, D04 V1W8

⁴ National Research Ogarev Mordovia State University,
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

⁵ Tver State Medical University,
4, Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁶ Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences,
76A, Khoroshevskoe Hwy, Moscow, Russia, 123007

⁷ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁸ A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology of Moscow State University named after M.V. Lomonosov,
Bldg. 40, 1, Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119234

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Received 08 July 2022

After peer review 12 Aug 2022

Accepted 22 Aug 2022

Том 10, Выпуск 4, 2022

The article presents the results of an *in vitro* study of the synergetic effect evaluation of the combined preparation based on coordination complex ethylmethylhydroxypyridine succinate and trimethylhydrazinium propionate on energy metabolism and cell respiration.

The aim of the study was to evaluate the mitochondria-directed action of the metabolic and antioxidant preparation based on succinic acid coordination complex with trimethylhydrazinium in relation to optimizing the energy metabolism in the cells under the oxidative stress conditions, as well as against the background of ischemic processes.

Materials and methods. The study of the hydroxysuccinate complex effect of the drug Brainmax® components was carried out on isolated mouse liver mitochondria. In the course of the study, the potential of mitochondria, the generation rate of hydrogen peroxide during the respiration, the respiration rate were evaluated in the following positions: a) unstimulated by malate and pyruvate, b) stimulated by malate and pyruvate (complex I substrates), by succinate (complex II substrates), c) against the background of the initial section of the electron transport chain blockade by rotenone, d) in phosphorylation blockade by oligomycin, e) against the background of the FCCP-induced uncoupling, and f) in cyanide-blocked complex IV (cytochrome C oxidase).

Results. It has been shown that the succinic acid coordination complex with trimethylhydrazinium, which is the active principle of the Brainmax® drug, significantly reduced the transmembrane potential of mitochondria ($IC_{50}=197\pm 5 \mu M$), compared with the widely used preparations of ethylmethylhydroxypyridine succinate and trimethylhydrazinium propionate, which facilitates the transfer of the produced ATP into the cell and preserves a vital activity of mitochondria even under stress. In the study of the mitochondrial respiration stimulated by the substrates of complex I (NADP-coenzyme Q-oxidoreductase), pyruvate and malate, the studied drug led to a more pronounced increase in the oxygen consumption with $IC_{50}=75\pm 6 \mu M$. When evaluating the effect of the complex on the production of ATP by mitochondria, the most pronounced effect was observed with the addition of studied complex, which indicated to the uncoupling of respiration and oxidative phosphorylation at the given concentrations of the studied compounds. When assessing the effect of the complex on the production of hydrogen peroxide by isolated mitochondria, a significant decrease in the peroxide production was shown in the samples containing the complex of trimethylhydrazinium propionate and EMHPS.

Conclusion. Based on totality of the results obtained, it can be assumed that a favorable conformation of the pharmacophore groups of ethylmethylhydroxypyridine succinate and trimethylhydrazinium propionate coordination complex included in the composition of Brainmax® leads to a synergetic interaction and more pronounced pharmacological effects on target cells. This complex provides stabilization of a mitochondrial function, intensification of the adenosine triphosphate energy production and the optimization of energy processes in the cell, reduces the severity of the oxidative stress and eliminates undesirable effects of an ischemic-hypoxic tissue damage.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate; trimethylhydrazinium propionate; succinic acid coordination complex with trimethylhydrazinium; hydroxysuccinate complex with trimethylhydrazinium; mitochondria; breath; oxidative stress; peroxide production.

Abbreviations: EMHPS – ethylmethylhydroxypyridine succinate; TMHP – trimethylhydrazinium propionate; FCCP – carbonyl cyanide-p-trifluoromethoxyphenylhydrazone; ATP – adenosine triphosphate; ATPase – adenosine triphosphatase; ROS – reactive oxygen species; DAMPs – damage associated molecular patterns; ADP – adenosine diphosphate; NADP – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; MUPs – mitochondrial uncoupling proteins.

ВВЕДЕНИЕ

Патологические состояния, ассоциированные с дисциркуляторными расстройствами и ишемией тканей, являются самыми распространенными причинами смертности и первичной инвалидности населения. Согласно данным WHO Health Estimates¹, лидирующие позиции в списке ведущих неинфекционных заболеваний с высоким риском летального исхода занимают ишемическая болезнь сердца (терминально – инфаркт миокарда) и ишемический инсульт.

В основе патогенеза любого ишемического повреждения тканей лежит дисбаланс между метаболической активностью клеток, выражаемой в потреблении кислорода и субстратов биологического окисления, и адекватной доставкой необходимых питательных элементов [1].

Современные исследования показывают, что ключевым патогенетическим аспектом, определяющим выраженность данного дисбаланса, является нарушение функциональной активности

митохондрий клетки. Митохондрии – двумембранные органеллы, выполняющие в клетках множество функций. Прежде всего, митохондриям отводится роль «энергетических станций», обеспечивающих оптимальный пул внутриклеточной энергии [2].

Также митохондрии, регулируют окислительно-восстановительные процессы и реакции апоптоза. В этой связи нарушение митохондриальной активности может привести к дефициту макроэргических соединений, повышению генерации активных форм кислорода (АФК) и программированной гибели клетки по апоптотическому пути [3]. Основным триггером, инициирующим данные процессы, является нехватка кислорода и субстратов окисления [4].

Окклюзия сосуда и последующая гипоксия вызывает ряд тяжелых биохимических и метаболических нарушений, опосредующих сбой функциональной активности митохондрий. Метаболизм клеток переключается с митохондриального окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, что приводит к внутриклеточному накоплению лактата и протонов, снижая рН с дальнейшей активацией

¹ World Health Organization. The top 10 causes of death. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы), прежде всего отвечающей за Na^+/H^+ обменник. Однако, в силу быстрого истощения энергоресурсов в виде АТФ, возникает перегрузка клетки ионами натрия и, впоследствии, кальция (в условиях натриевой перегрузки активируется $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ АТФ-аза) [5].

Высокое внутриклеточное содержание кальция в ишемизированной клетке нарушает буферную емкость митохондрий, в связи с чем активируется поступление ионов кальция в митохондриальный матрикс. [6]. Поступившие внутрь митохондрий ионы кальция вызывают дисфункцию дыхательной цепи, способствуя гиперпродукции активных форм кислорода и активации механизма гибели клетки (некроз, апоптоз). Также в результате поступления ионов кальция митохондрии «набухают» (феномен митохондриального блеббинга) и разрушаются, высвобождая в цитозоль соединения, усиливающие степень клеточного повреждения [7].

Прежде всего, данные вещества представлены молекулярными паттернами клеточного повреждения (DAMPs), которые активируют путь AGE/RAGE, усиливая иммунологическую реактивность в очаге ишемии [8].

Учитывая особенности описанных выше патогенетических путей ишемического повреждения клеток и центральную роль митохондрий в данных процессах, неудивительно, что именно «энергетические станции» клеток стали главной мишенью для направленной цитопротекции. С целью коррекции митохондриальной дисфункции при ишемии, в настоящий момент применяется ряд химически модифицированных веществ со скаффолдом бенз-γ-пирона, убихинона и трифенилфосфониевым линкером [9], а также вещества, имеющие белковую природу, примером которых могут служить пептиды группы *Szeto-Schiller* (SS-31) [9, 10]. Однако ряд исследований показывает, что нативные, не подвергшиеся модификации молекулы, могут выступать в качестве средств коррекции митохондриальной дисфункции. Например, сукцинат и его производные [11] или средства, шунтирующие метаболические процессы (триметилгидразиния пропионат, триметазидин) могут препятствовать необратимому повреждению митохондрий клетки [12, 13].

В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрирован новый лекарственный препарат из группы нейропротекторов и антиоксидантов – Брейнмакс®, представляющий оригинальный комплекс этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) и триметилгидразиния пропионата (ТМГП) в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций или капсул. Обычно триметилгидразиния пропионат существует в виде цвиттер-иона (дигидрата), имеющего положительный заряд на гидразиновом фрагменте и отрицательный на карбоксилатной группе [14]. В литературе описано, что соли некоторых многоосновных кислот (кислые соли фумаровой и малеиновой кислот, дигидрофосфат, кислая соль

щавелевой кислоты, моно- или дизамещенная соль слизиной кислоты, соли памоевой и оротовой кислот) с триметилгидразиния пропионатом демонстрировали особые фармакокинетические и фармакодинамические свойства [15]. Особенностью рассматриваемого лекарственного препарата является образование в процессе приготовления готовой лекарственной формы гидросукцинатного комплекса с триметилгидразинием. Компоненты комплекса связаны между собой водородными связями и электростатическим межмолекулярным взаимодействием, что обеспечивает выгодную конформацию фармакофорных фрагментов для лучшего связывания с рецепторами и более выраженного действия. При этом важно, что компоненты комплекса имеют разные точки приложения действия, в результате чего при их комбинированном применении возможно развитие синергетического эффекта.

ЦЕЛЬ. Оценка митохондриально-направленного действия компонентов гидросукцинатного комплекса с триметилгидразинием, входящего в состав нового лекарственного препарата Брейнмакс®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

В исследование было включено 50 самцов мышей СВА×В6 возрастом 4–5 мес, полученных из центра генетических ресурсов лабораторных животных ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». При работе соблюдались требования Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 24.06.1998 г., правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и ГОСТ Р 53434-2009), директивы Европейского сообщества (86/609 EC), правил Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.) и Правил лабораторной практики, принятых в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 708 от 29.08.2010 г.). Протокол исследования прошел экспертизу в комиссии по биоэтике ООО «Научно-исследовательский институт митоинженерии МГУ» (заключение № 171 от 13.01.2022).

Дизайн исследования

Исследование проводили на изолированных митохондриях печени мыши. Оценивали: потенциал митохондрий, скорость генерации перекиси водорода, скорость дыхания: а) нестимулированного малатом и пируватом, б) стимулированного малатом и пируватом (субстраты комплекса I), сукцинатом (субстрат комплекса II), в) на фоне блокады начального участка электрон-транспортной цепи ротеноном, г) при блокаде фосфорилирования олигомицином, д) на фоне вызванного карбонилцианид-п-трифторметокси-фенилгидразоном (FCCP) разобщения и е) при заблокированном цианидом комплексе IV (цитохром С оксидазе).

Для каждого из показателей в трех экспериментах регистрировали: 1) реакцию на мельдоний, 2) реакцию на ЭМГПС и 3) реакцию на янтарнокислый координационный комплекс триметилгидразиния пропионата и ЭМГПС. Для каждого из опытов проводили 7 независимых повторов эксперимента.

Выделение митохондрий печени

Для получения печени мышей подвергали эвтаназии путем цервикальной дислокации, после немедленно вскрывали брюшную полость животных и иссекали печень. Печень помещали в ледяной фосфатно-солевой буфер (pH=7,0) и хранили на льду до выделения митохондрий, но не дольше 3 мин.

После гомогенизации в приблизительно 20 объемах изотонического раствора суспензию ткани печени переносили в пробирки и осаждали остатки неразрушенных тканей центрифугированием при 1000 g и 4°C в течение 10 мин. Супернатант собирали, избегая попадания в пипетку молочно-белой суспензии, на поверхности и центрифугировали при 14 000 g и 4°C в течение 10 мин. Полученный темный осадок митохондрий отмывали от верхнего светлого рыхлого слоя, собирая последний пипеткой и промывая митохондрии буфером следующего состава: 250 mM сахароза, 20 mM Hepes/NaOH, pH 7,5, 0,5 mM EGTA, 0,1% BSA. Осадок суспендировали в 0,5 мл данного буфера и осторожно гомогенизировали 5–10 проходами тefлонового пестика в стеклянном гомогенизаторе на 1 мл (G-Biosciences, США). Гомогенат количественно переносили в новую пробирку и осаждали митохондрии центрифугированием при 12 000 g и 4°C в течение 10 мин. Осадок суспендировали на льду в 70–100 мкл буфера для выделения при помощи пластикового пестика до получения гомогенной суспензии.

Измерение дыхательной функции митохондрий

Аликвоту полученного препарата митохондрий в количестве 50 мкг по белку, определенному по методу с бичинхониновой кислотой (Pierce, США), использовали для определения скорости дыхания, интенсивности окислительного фосфорилирования, степени сопряженности и кальциевой нагрузки митохондрий. Для определения скорости дыхания использовали метод прямой регистрации поглощения кислорода при помощи высокочувствительного оксиграфа (Hansatech, Англия). Для этого аликвоту митохондрий помещали в стеклянную кювету, заполненную 0,5 мл буфера, содержащего: 120 mM сахарозы, 75 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 5 mM KH₂PO₄, 20 mM HEPES, pH=7,5 (титрование NaOH). Измерение потребления кислорода проводили в закрытой системе при 37°C и постоянном перемешивании на магнитной мешалке со скоростью 500 об/мин.

Полученные величины (изменение O₂ во времени, dO₂ /dt) нормировали на содержание белка. Энергизацию митохондрий осуществляли при

помощи субстратов I и II комплексов дыхательной цепи. После регистрации скорости дыхания, активированного добавлением в систему 4 mM пирувата в присутствии 1 mM малата, исследовали действие ротенона (2 мкM), блокирующего I комплекс. Для регистрации скорости дыхания митохондрий с активированным комплексом II после добавления ротенона в систему измерения вносили 10 mM сукцината калия.

Исследование степени сопряженности полученных препаратов проводили в присутствии аденозиндифосфата (АДФ) после стимуляции дыхания путем внесения 0,1 mM АДФ в систему 1 мкг олигомицина и регистрировали ингибирование стимулированного дыхания. Отношение скоростей стимулированного и нестимулированного дыхания использовали как характеристическую величину (коэффициент дыхательного контроля), позволяющую оценить качество полученного препарата митохондрий и их состояние в исследуемых тканях. Максимальную скорость разобщенного дыхания определяли в присутствии 20–50 нM протонофора FCCP. При анализе скоростей дыхания из всех значений вычитали величину, соответствующую скорости потребления кислорода в присутствии 0,5 mM KCN.

Измерение трансмембранного потенциала митохондрий

Для всех полученных препаратов исследовали способность митохондрий к образованию трансмембранного потенциала, величину которого оценивали при помощи измерения отношения поглощения красителя сафранина O при длинах волн 555/523 нм по методу Викстрема [16]. Для этого в микрокювету объемом 250 мкл вносили 25 мкг белка митохондрий и в двухволновом режиме на спектрофотометре Aminco DW2000 (Olis Inc., США) производили регистрацию кинетики изменения соотношения 555/523 нм до и после добавления субстратов дыхания и специфических ингибиторов переноса электрона в дыхательной цепи митохондрий, таких как ротенон, антимицин, малонат и миксотиазол. Диссипация трансмембранного потенциала достигали при помощи FCCP.

Измерение кальциевой емкости

Кальциевую емкость митохондрий определяли методом титрования при измерении светорассеяния на 575 нм, спектрофотометрически на Cary Varian 300 (Agilent, США) и в среде 250 mM сахарозы, 2 mM MgCl₂, 5 mM KH₂PO₄, 20 mM HEPES, pH=7,4 (титрование NaOH). При этом исследовали как общее количество кальция, индуцирующее падение поглощения, соответствующее максимальному набуханию митохондрий в изотонической системе (кальциевой емкости), так и кинетику набухания, характеризующую способность митохондрий к транспорту кальция.

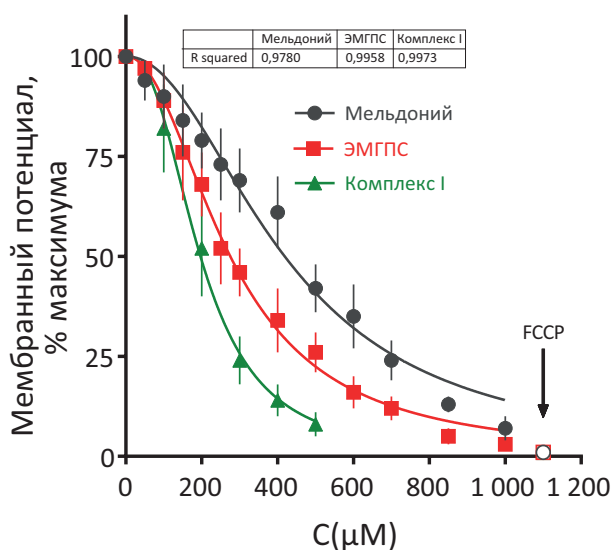


Рисунок 1 – Зависимость мембранного потенциала митохондрий от дозы мельдония, ЭМГПС или комплекса триметилгидразиния пропионата и ЭМГПС (Комплекс I)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные ($M \pm SEM$), линиями – логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридинна сукцинат.

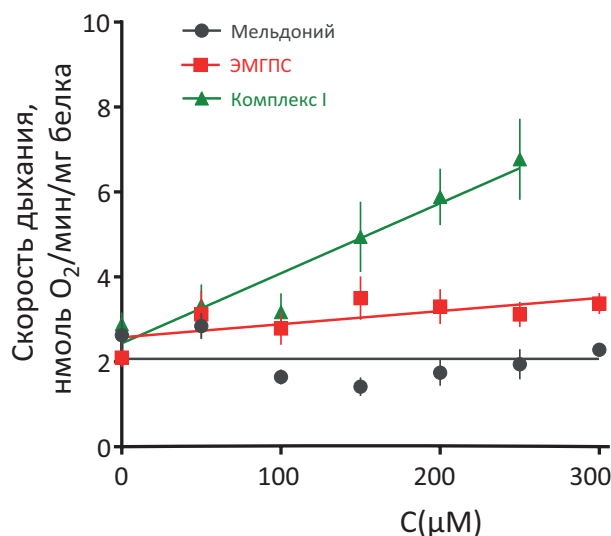


Рисунок 2 – Скорость базального дыхания (без добавления экзогенных субстратов) митохондрий печени мыши в присутствии мельдония, ЭМГПС или комплекса компонентов (Комплекс I)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные ($M \pm SEM$), линиями — линейная регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридинна сукцинат

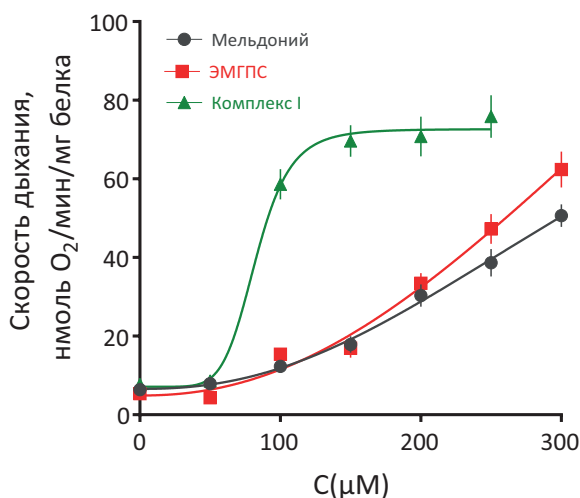


Рисунок 3 – Скорость дыхания митохондрий печени мыши, стимулированного 5 мМ пирувата и 1 мМ малата, в присутствии мельдония, ЭМГПС или комплекса компонентов (Комплекс I)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные ($M \pm SEM$), линиями — логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридинна сукцинат;

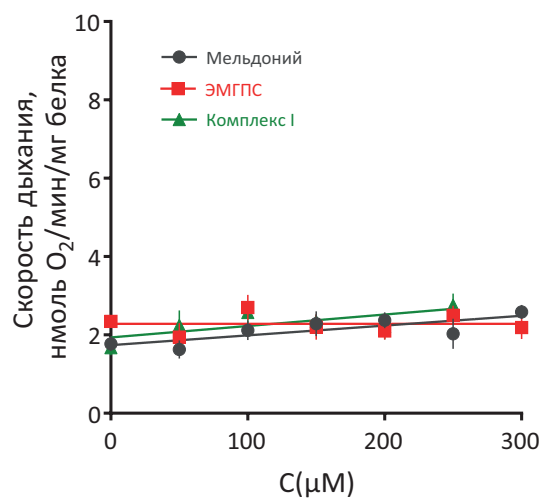


Рисунок 4 – Скорость дыхания митохондрий печени мыши, стимулированного 5 мМ пирувата и 1 мМ малата, в присутствии мельдония, ЭМГПС или комплекса компонентов (Комплекс I) и ингибитора комплекса I ротенона (2 μМ)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные ($M \pm SEM$), линиями – линейная регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридинна сукцинат.

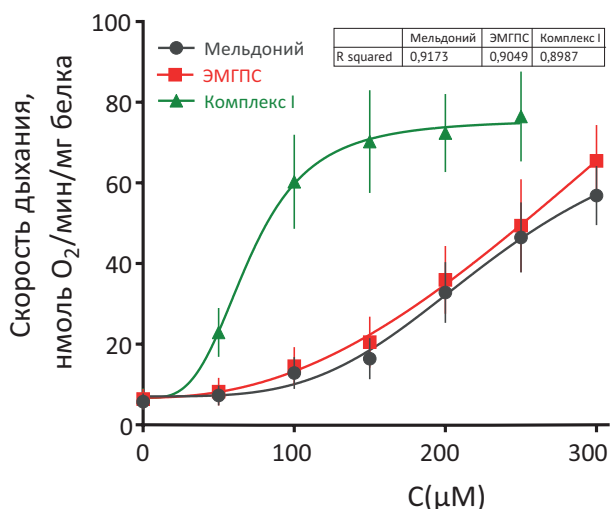


Рисунок 5 – Скорость дыхания митохондрий печени мыши, стимулированного 1 мМ сукцината, в присутствии мельдония, ЭМГПС или изучаемого комплекса (Комплекс I) и ингибитора комплекса I ротенона (2 μМ)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные (M±SEM), линиями — логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

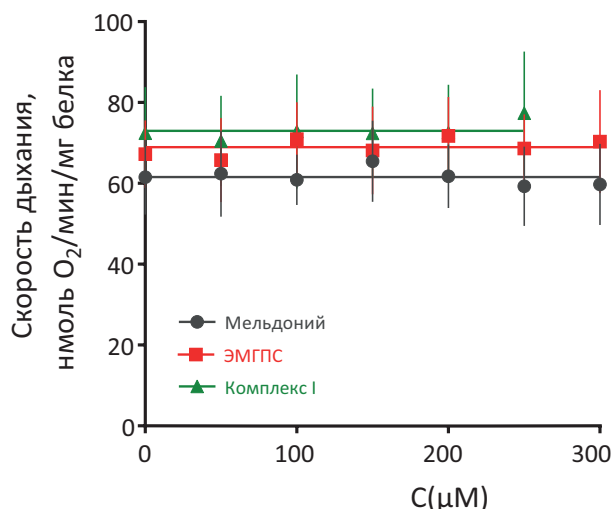


Рисунок 6 – Скорость дыхания митохондрий печени мыши, стимулированного 1 мМ АДФ, в присутствии мельдония, ЭМГПС или комплекса с триметилгидразином (Комплекс I)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные (M±SEM), линиями — логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

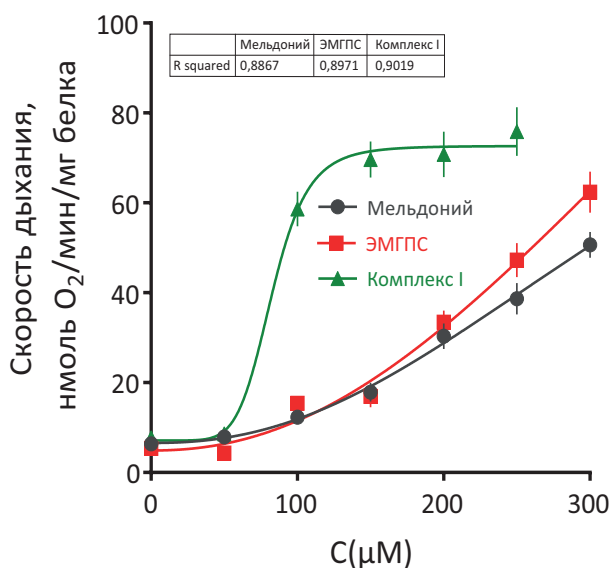


Рисунок 7 – Скорость дыхания митохондрий печени мыши, стимулированного 1 мМ АДФ, в присутствии мельдония, ЭМГПС или рассматриваемого комплекса (Комплекс I) и блокатора АТФ-синтазы олигомицина (1 μМ)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные (M±SEM), линиями — логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

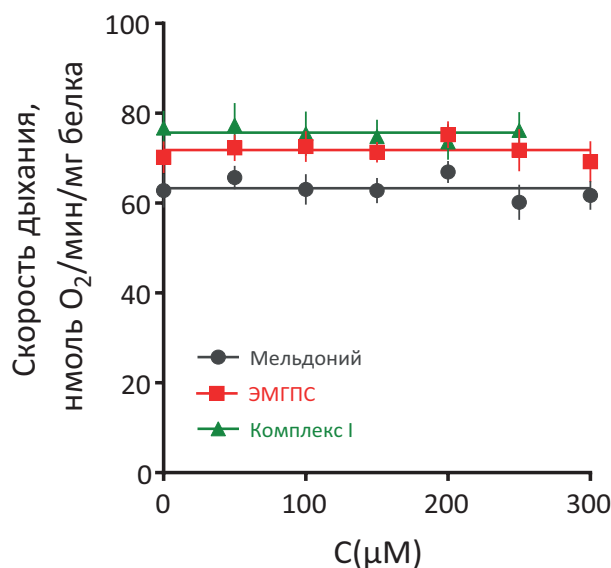


Рисунок 8 – Скорость дыхания митохондрий печени мыши, стимулированного 1 мМ АДФ, в присутствии мельдония, ЭМГПС или рассматриваемого комплекса (Комплекс I) и протонофора FCCP (1 μМ)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные (M±SEM), линиями — логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

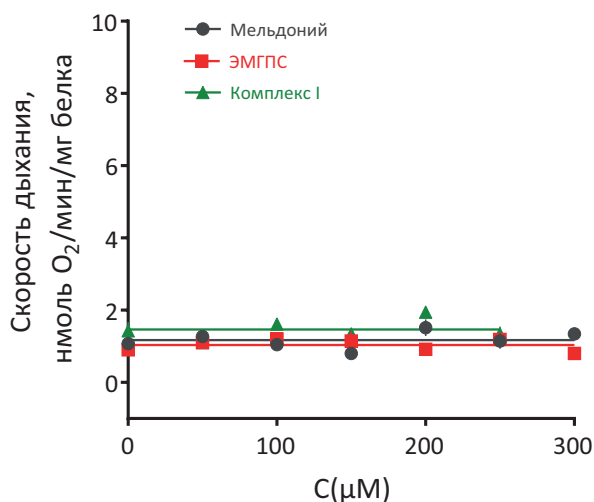


Рисунок 9 – Скорость дыхания митохондрий печени мыши, стимулированного 1 мМ АДФ, в присутствии мельдония, ЭМГПС или изучаемого комплекса (Комплекс I) и цианида (1 μM)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные ($M \pm SEM$), линиями — логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

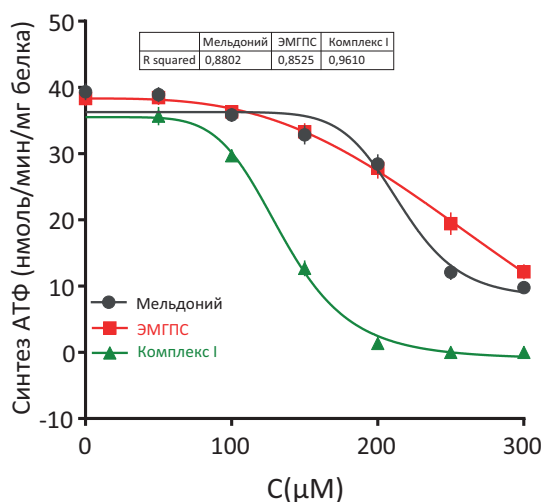


Рисунок 10 – Скорость синтеза АТФ митохондриями печени мыши в присутствии мельдония, ЭМГПС или изучаемого комплекса (Комплекс I)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные ($m \pm sem$), линиями — логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

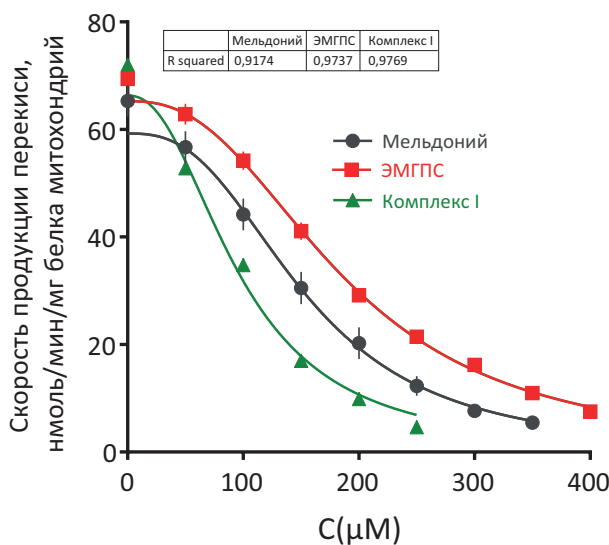


Рисунок 11 – Скорость продукции H_2O_2 митохондрий печени мыши в присутствии мельдония, ЭМГПС или комплекса ЭМГПС с триметилгидразином (Комплекс I)

Примечание: точками показаны экспериментальные данные ($M \pm SEM$), линиями — логистическая регрессия; ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Оценка синтеза АТФ

Уровень синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) определяли по АТФ-зависимой люминесценции суспензии митохондрий в различных состояниях, при энергизации субстратами различных комплексов дыхательной цепи. Поскольку уровень продукции АТФ митохондриями при аэробном окислении субстратов определяется активностью АТФ-синтетазы, чувствительной к олигомицину, применение этого ингибитора позволяет рассчитать общее максимальное количество синтезированного в митохондриях АТФ, характеризуя, таким образом, различия в возможностях митохондрий поддерживать энергетический метаболизм.

Измерение генерации перекиси водорода

Генерацию перекиси водорода митохондриями оценивали, используя пероксидазу хрена (Thermo Scientific, США) и её флюорогенный субстрат Amplex Red reagent (Thermo Scientific, США), на флюоресцентном спектрофотометре Cary Eclipse (Agilent, США) в присутствии ингибитора каталазы специфическим ингибитором 3-амино-1,2,4-триазолом.

Статистический анализ данных

Для первичного анализа данные табулировали и рассчитывали показатели описательной статистики: среднее (M), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SEM). Полученные данные подчинялись закону распределения Гаусса, на основании чего были выбраны параметрические методы статистической обработки. Статистический анализ данных проводили с использованием методов нелинейной регрессии, теста Стьюдента для сравнения и однофакторного дисперсионного анализа (для сравнения нескольких выборок). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для анализа данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США) и Prism 5.0 (Graphpad, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Измерение трансмембранного потенциала митохондрий

При оценке влияния исследуемых препаратов на показатели трансмембранного потенциала митохондрий, было показано, что при добавлении возрастающих концентраций препаратов он снижался. Наименее выраженное влияние оказывал мельдоний, для которого величина полуэффективной концентрации (IC_{50}) составляла $419 \pm 17 \mu M$. ЭМГПС оказывал значимо ($F(1,22) = 82,90$; $p < 0,0001$) более выраженное влияние на потенциал ($IC_{50} = 275 \pm 6 \mu M$).

Комплекс компонентов триметилгидразиния пропионата и ЭМГПС снижал потенциал митохондрий до $IC_{50} = 197 \pm 5 \mu M$, что значимо меньше по сравнению только с мельдонием ($F(1,15) = 166,5$; $p < 0,0001$) или только с ЭМГПС ($F(1,22) = 107,5$; $p < 0,0001$). При добавлении разобщителя FCCP, потенциал митохондрий снижался до нуля вне зависимости от наличия в инкубационной смеси мельдония, ЭМГПС или изучаемого комплекса (Рис. 1).

Дыхание митохондрий

Фоновое дыхание митохондрий, в отсутствие экзогенных субстратов дыхания не изменялось при добавлении возрастающих концентраций мельдония. ЭМГПС также несущественно увеличивал скорость базального дыхания митохондрий с $2,2 \pm 0,2$ до $3,4 \pm 0,25$ нмоль O_2 /мин/мг белка ($F(1,47) = 4,34$; $p = 0,0426$), а при добавлении комплекса компонентов скорость базального дыхания увеличивалась с $2,9 \pm 0,3$ до $6,8 \pm 1,0$ нмоль O_2 /мин/мг белка ($F(1,40) = 28,95$; $p < 0,0001$), что может свидетельствовать о разобщающем действии митохондрий действию комплекса ТМГП и ЭМГПС (Рис. 2). Такой эффект позволяет протонам транслоцироваться в межмембранное пространство посредством специфических респираторных комплексов электронно-транспортной цепи и возвращаться в митохондриальный матрикс независимо от АТФ-синтазы. Установленное протонное «протекание» является важным механизмом распределения энергии в клетке и составляет до 25% основного обмена. Разобщение митохондрий на фоне действия компонентов исследуемого комплекса может рассматриваться как цитопротекторная стратегия, опосредованная митохондриальными разобщающими белками (МРБ), в условиях оксидативного стресса при любом ишемическом повреждении, включая процессы старения, а также диабет и резистентность к противоопухолевым препаратам.

Затем исследовали дыхание митохондрий, стимулированное субстратами комплекса I (НАДФ-коэнзим Q-оксидоредуктазы), пирувата и малата (Рис. 3). Было обнаружено повышение скорости, стимулированного субстратами комплекса I, дыхания при повышении в ячейке концентрации янтарнокислого комплекса ТМГП и ЭМГПС. Полуэффективные концентрации мельдония и ЭМГПС составили 273 ± 67 и $350 \pm 204 \mu M$, соответственно, и значимо не различались ($F(1,90) = 0,21$; $p = 0,6470$). Добавление исследуемого комплекса приводило к более выраженному росту потребления кислорода ($IC_{50} = 75 \pm 6 \mu M$), что значимо меньше по сравнению с мельдонием ($F(1,83) = 34,37$; $p < 0,0001$) и ЭМГПС ($F(1,83) = 30,17$; $p < 0,0001$).

После добавления ингибитора комплекса ротенона ($2 \mu M$), скорость стимулированного пируватом и малатом дыхания митохондрий снижалась практически до нуля и не изменялась в зависимости от концентрации мельдония, ЭМГПС или изучаемого комплекса (Рис. 4).

Сукцинат является субстратом комплекса II электрон-транспортной цепи, таким образом, в присутствии ротенона стимулированное сукцинатом дыхание позволяет оценить состояние комплексов II, III и IV электрон-транспортной цепи митохондрий. Как показано на рисунке 5, действие исследуемого комплекса на скорость потребления кислорода при поддерживаемом субстратом второго комплекса электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) дыхания было сходно. Полуэффективная концентрация для этих двух веществ составляла $237 \pm 81 \mu M$ и $453 \pm 1059 \mu M$

и значимо не различалась ($F(1,90) = 0,20$; $p = 0,6596$). Эквимольная смесь компонентов в комплексе стимулировала дыхание с $IC_{50} = 141 \pm 27 \mu M$. Различия с мельдонием ($F(1,83) = 3,55$; $p = 0,0632$) и ЭМГПС ($F(1,83) = 3,90$; $p = 0,0516$) приближались к уровню статистической значимости.

Для оценки сопряженности митохондрий измеряли скорость дыхания в присутствии избытка АДФ и фосфата (Рис. 6), а затем — в присутствии $1 \mu M$ олигомицина, ингибитора АТФ-синтазы (Рис. 7). Было установлено, что в присутствии избытка АДФ мельдоний и ЭМГПС не оказывали влияния на скорость дыхания, ни сами по себе, ни в комплексе. На фоне блокады АТФ-синтазы олигомицином мельдоний, ЭМГПС и янтарно-кислый комплекс с триметилгидразинием повышали скорость дыхания с $IC_{50} = 380 \pm 699$, 536 ± 1578 и $165 \pm 40 \mu M$. Существенные по величине различия IC_{50} не достигали статистической значимости.

Скорость разобщенного FCCP дыхания при добавлении мельдония, ЭМГПС или рассматриваемого комплекса не изменялась (Рис. 8).

Наконец, скорость дыхания при угнетении цитохром С оксидазы при добавлении мельдония, ЭМГПС или комплекса компонентов не изменялась (Рис. 9).

Таким образом, данные по влиянию изучаемого комплекса на дыхание митохондрий свидетельствуют о восстановлении обмена кислорода в клетках для обеспечения нормальной жизнедеятельности и модуляции клеточного метаболизма в условиях кардиоваскулярных рисков.

Оценка синтеза АТФ

По результатам проведенного эксперимента, было установлено, что мельдоний, ЭПГМС и янтарно-кислый координационный комплекс с триметилгидразинием оказывают выраженное влияние на продукцию митохондриями АТФ (Рис. 10). Так, наименее выраженное влияние на скорость продукции АТФ оказывал ЭМГПС, для которого концентрация полумаксимального ингибирования составляла $321 \pm 168 \mu M$. Полумаксимальное снижение продукции АТФ при добавлении мельдония наблюдалось при концентрации вещества $216 \pm 6 \mu M$. Наиболее выраженное снижение продукции АТФ наблюдалось при добавлении координационного комплекса ТМГП и ЭМГПС с $IC_{50} = 136 \pm 4 \mu M$.

Скорость продукции перекиси

Скорость продукции перекиси оценивали флюорометрически. Как показано на рисунке 11, ТМГП, ЭМГПС и изучаемый комплекс снижали продукцию изолированными митохондриями перекиси водорода. Наименьшее влияние на генерацию перекиси проявлял ЭМГПС ($EC_{50} = 186 \pm 6 \mu M$), что значимо меньше, чем у мельдония ($IC_{50} = 153 \pm 11 \mu M$, $F(1,113) = 16,36$; $p < 0,0001$). Наибольшее подавление продукции перекиси наблюдалось при добавлении к изолированным митохондриям печени мыши комплекса ТМГП и ЭМГПС ($IC_{50} = 96 \pm 10 \mu M$), что значимо меньше, чем для мельдония ($F(1,92) = 68,94$,

$p < 0,0001$) или для только ЭМГПС ($F(1,99) = 310,2$, $p < 0,0001$). Данные результаты свидетельствуют о выраженном снижении выработки реактивных форм кислорода и антиоксидантном действии рассматриваемого комплекса, что определяет его протективное воздействие на клетки в условиях ишемии и гипоксии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Средства метаболической терапии находят все большее применение в практической медицине. Одними из представителей данной фармакотерапевтической группы являются широко известные на отечественном фармацевтическом рынке триметилгидразиния пропионат и этилметилгидроксипиридина сукцинат. Мельдоний является средством, позволяющим «шунтировать» биоэнергетические процессы, переключая клетку на более энергетически выгодный режим функционирования. Как правило, это отражается в снижении интенсивности реакций β -окисления жирных кислот и преобладании реакций углеводного обмена в энергопродукции. Важно, что мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную ткань, практически не влияя на интактные тканевые участки, что дает возможность избежать эффекта «обкрадывания» [17].

Действие этилметилгидроксипиридина сукцината направлено, прежде всего, на подавление процессов перекисного окисления липидов и снижение общего пула АФК в клетке, а также стимулирование выработки энергии. Применение ЭМГПС ограничивает продукцию реактивных форм кислорода и азота, устраняет негативные эндотелиальные эффекты в виде повышения активности индуцибельной синтазы оксида азота, повышает активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза). Наличие в структуре молекулы сукцинатного фрагмента позволяет данному соединению выступать не только в роли антиоксидантного средства, но и в качестве непосредственного субстрата митохондриального комплекса II, что, учитывая высокую биодоступность, может способствовать высокой метаболической активности. Варибельность таргетного воздействия ТМГП и ЭМГПС, может лежать в основе их синергизма по отношению к энергопродуцирующей функции клеток. В настоящий момент на отечественном фармацевтическом рынке представлен нейро- и цитопротектор на основе координационного комплекса триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцината — Брейнмакс® — оказывающий антиамнестический, противогипоксический, антиоксидантный и противоишемический эффекты [18].

В этой связи было проведено исследование, посвященное изучению митохондриально-направленного действия рассматриваемого комплекса. В итоге было показано, что в культуре митохондрий, соединения с рК около 4 (комплекс триметилгидразиния пропионата и этилметилгидроксипиридина сукцинат) действуют

как умеренные разобщители митохондриального дыхания. Данный факт может быть связан с наличием в структуре данных соединений положительно заряженного атома третичного азота (триметилгидразиний) и гетероциклического азота (этилметилгидроксипиридина сукцинат), в связи с чем можно предполагать формирование ионных пар между данными соединениями при физиологических условиях и соответствующем значении pH. Интересно, что закрытый метильными группами азот с положительным зарядом может играть роль проникающего катиона и при образовании ионной пары повышать эффективность доставки протоннона (в данном случае сукцината), в том числе и с последующей диссоциацией протона. Таким образом, рассматриваемый координационный комплекс может являться донором дополнительных протонов (протонофором), так необходимых для обеспечения функционирования дыхательной цепи.

Использование разобщителей дыхания (исследуемый комплекс), умеренно увеличивающих протонную проводимость митохондрий, способно элиминировать негативные эффекты, вызванные повышением генерации АФК митохондриями [19].

Данное предположение подтверждается, во-первых, активацией утилизации эндогенных субстратов (пирувата и малата), но в значительно большей степени — при совместном действии исследуемых веществ в диапазоне концентраций порядка десятков нмоль на параметры энергизованных митохондрий. Полученные данные по диссипации мембранного потенциала хорошо коррелируют с данными по снижению генерации перекиси при обратном переносе), при этом, кинетика подавления генерации перекиси обгоняет кинетику подавления синтеза АТФ, что позволяет отнести наблюдаемый феномен к так называемой мягкой деполяризации, когда потенциал ниже порогового значения для образования перекиси, но синтез АТФ еще возможен.

Для того чтобы протонофоры не обладали токсичным действием и не проявляли свою активность в тех случаях, когда клетке требуется синтез АТФ, необходимо, чтобы их активность зависела от функционального состояния митохондрий, например, от потенциала на ее внутренней мембране. В состоянии гиперполяризации протонофор должен снимать только избыток потенциала, но не снижать его чрезмерно, что неизбежно приведет к ингибированию процесса дыхания. Идеальный протонофор не должен ингибировать дыхание митохондрий даже при относительно высоких концентрациях. Ранее предпринимались попытки синтеза веществ, обладающих свойствами «мягких» митохондриальных разобщителей, однако они потерпели неудачу [20].

Таким образом, рассматриваемый янтарнокислый комплекс, вероятно, выступает в качестве такого «мягкого» разобщителя, что уменьшает интенсивность образования АФК и оптимизирует синтез АТФ. В результате работы было показано высокое влияние комплекса на дыхательную

функцию митохондрий. Данное исследование показало, что комплекс средств метаболического и антиоксидантного действия повышает базальный уровень дыхания митохондрий, что может быть актуально для повышения исходно нормальной респирометрической функции митохондрий, например, в профилактике гипоксических состояний при отсутствии патологии. Увеличение интенсивности стимулированного дыхания также представляет собой интересный аспект метаболического действия комплекса.

Было показано, что изучаемый комплекс увеличивал интенсивность субстратного дыхания, причем выраженные изменения были получены на всем протяжении митохондриальной дыхательной цепи, что является важным терапевтическим преимуществом в условиях дефицита субстратов окисления — при ишемически-гипоксическом повреждении.

Универсальным метаболическим паттерном ишемий является накопление предшественника сукцината — циклической лимонной кислоты, ответственной за митохондриальную выработку реактивных форм кислорода. Избыток сукцината повторно окисляется сукцинатдегидрогеназой, что приводит к стремительному накоплению реактивных форм кислорода. Триметилгидразиниевый компонент изучаемого комплекса, переводя клетку в анаэробный цикл, снижает доступность молекулярных форм кислорода для окисления сукцината, таким образом, прерывая патологический каскад образования разрушительных свободных радикалов и оказывая выраженное антигипоксическое действие [21].

Кроме того, учитывая метаболический профиль действия триметилгидразиния пропионата, а именно ограничение требующих кислорода процессов окисления жирных кислот с переводом клетки на интенсивный углеводный обмен и шунтирующий эффект этилметилгидроксипиридина сукцината, можно предположить увеличение устойчивости клеток к кислородному дефициту на разных сопряженных метаболических уровнях. Так, фрагмент триметилгидразиния, за счет повышения транспорта углеводов в клетку и ограничения гликолиза, опосредованного ингибцией фосфофруктокиназы, может увеличивать эффективность степени воздействия этилметилгидроксипиридина сукцината на электронотранспортные процессы, модулируя тем самым оптимальную продукцию АТФ в условиях ишемии, достаточную для поддержания нормального функционирования клетки [22].

В сложившихся условиях ишемии тканей модуляция синтеза АТФ может иметь важное значение для выживания клетки. Известно, что в условиях ишемического инсульта снижение концентрации внутриклеточного пула АТФ до критического уровня опосредует активацию каспазо-зависимых реакций апоптоза, ведущих к гибели клетки и усилению реакций нейровоспаления [23, 24]. Также при манифестации болезни Альцгеймера — одного из самых распространенных нейродегенеративных

заболеваний – повышение образования АТФ за счет активации субстрат-зависимого дыхания, а именно переключение биоэнергетических процессов с одного используемого субстрата на другой, может препятствовать спонтанной самоагрегации тау-белка, подавляя тем самым основной патогенетический каскад болезни Альцгеймера (в данном случае АТФ выступает как естественный гидротроп, стабилизирующий белковые молекулы) [25].

Значительное усиление сукцинат зависимого дыхания под влиянием комплекса (триметилгидразиния пропионат+ этилметилгидроксипиридина сукцинат) в условиях блокады активности митохондриального комплекса I ротеноном, сопряженное с АФК-ингибирующей активностью, вероятно, позволит добиться определенных терапевтических преимуществ при болезни Паркинсона. Установлено, что одним из патогенетических триггеров данного заболевания является дисфункция митохондриального комплекса I с последующим усилением утечки электронов из митохондриальной дыхательной цепи и развитием окислительного повреждения нейронов черной субстанции [26]. В данных условиях применение рассматриваемого комплекса компонентов позволит

достичь эффекта «метаболического обхода» комплекса I, что позволит уменьшить ретроградный ток и утечку электронов, снизив образование АФК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По совокупности полученных результатов, можно предполагать, что лекарственный препарат Брейнмакс® приводит к стабилизации митохондриальной функции, рационализации работы клетки в условиях стресса, нормализации энергообмена в клетке даже в условиях гипоксии и устранению нежелательных эффектов ишемически-гипоксического повреждения тканей. Причем для комплекса активных компонентов, обладающих синергетическим взаимодействием, эти эффекты более выражены, чем для их применения по отдельности. Спектр биохимических реакций, происходящих в клетке под действием янтарнокислого комплекса с триметилгидразинием, и соответствующие фармакологические эффекты могут являться предметом дальнейших, более детализированных исследований на соответствующих экспериментальных моделях патологических процессов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проводилось при поддержке компании ООО «ПРОМОМЕД РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.В. Журавлева – анализ результатов, редактирование текста; М.В. Грановская – интерпретация результатов; К.Я. Заславская – разработка концепции исследования, редактирование текста; Ю.Г. Казаишвили – статистическая обработка результатов, написание текста; В.С. Щербакова – написание текста, подбор литературных источников; А.А. Андреев-Андреевский – организация и проведение исследования, интерпретация результатов; Д.И. Поздняков – анализ результатов, написание текста; М.Ю. Высоких – разработка дизайна и написание программы исследования.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Mui D., Zhang Y. Mitochondrial scenario: roles of mitochondrial dynamics in acute myocardial ischemia/reperfusion injury // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* – 2021. – Vol. 41, No. 1. – P. 1–5. DOI: 10.1080/10799893.2020.1784938
2. Johnson J., Mercado-Ayon E., Mercado-Ayon Y., Dong Y.N., Halawani S., Ngaba L., Lynch D.R. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2021. – Vol. 702. – Art. ID:108698. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108698
3. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нигарян С.А., Хури Е.И., Мирошниченко К.А., Сосновская А.В., Олохова Е.А. Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза // *Фармация и фармакология.* – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 20–31. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31
4. Hernandez-Resendiz S., Prunier F., Girao H., Dorn G., Hausenloy D.J.; EU-CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Targeting mitochondrial fusion and fission proteins for cardioprotection // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24, No. 12. – P. 6571–6585. DOI: 10.1111/jcmm.15384
5. Dia M., Gomez L., Thibault H., Tessier N., Leon C., Chouabe C., Ducreux S., Gallo-Bona N., Tubbs E., Bendridi N., Chanon S., Leray A., Belmudes L., Couté Y., Kurdi M., Ovize M., Rieusset J., Paillard M. Reduced reticulum-mitochondria Ca²⁺ transfer is an early and reversible trigger of mitochondrial dysfunctions in diabetic cardiomyopathy // *Basic. Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 115, No. 6. – Art. No. 74. DOI: 10.1007/s00395-020-00835-7
6. Wang P., Xu S., Xu J., Xin Y., Lu Y., Zhang H., Zhou B., Xu H., Sheu S.S., Tian R., Wang W. Elevated MCU Expression by CaMKIIδB Limits Pathological Cardiac Remodeling // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145, No. 14. – P. 1067–1083. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055841
7. Wolf P., Schoeniger A., Edlich F. Pro-apoptotic complexes of BAX and BAK on the outer mitochondrial membrane // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* – 2022. – Vol. 1869, No. 10. – Art. ID: 119317. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2022
8. Marchi S., Guilbaud E., Tait S.W.G., Yamazaki T., Galluzzi L. Mitochondrial control of inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2022. – P. 1–15. DOI: 10.1038/s41577-022-00760-x
9. Kafkova A., Trnka J. Mitochondria-targeted compounds in the treatment of cancer // *Neoplasma.* – 2020. – Vol. 67, No. 3. – P. 450–460. DOI: 10.4149/neo_2020_190725N671
10. Zhu Y., Luo M., Bai X., Li J., Nie P., Li B., Luo P. SS-31, a Mitochondria-Targeting Peptide, Ameliorates Kidney

- Disease // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. ID: 1295509. DOI: 10.1155/2022/1295509
11. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E., Aksentijević D., Sundier S.Y., Robb E.L., Logan A., Nadtochiy S.M., Ord E.N.J., Smith A.C., Eyassu F., Shirley R., Hu C.H., Dare A.J., James A.M., Rogatti S., Hartley R.C., Eaton S., Costa A.S.H., Brookes P.S., Davidson S.M., Duchon M.R., Saeb-Parsy K., Shattock M.J., Robinson A.J., Work L.M., Frezza C., Krieg T., Murphy M.P. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS // *Nature.* – 2014. – Vol. 515, No. 7527. – P. 431–435. DOI: 10.1038/nature13909
 12. Wang D., Liu F., Yang W., Sun Y., Wang X., Sui X., Yang J., Wang Q., Song W., Zhang M., Xiao Z., Wang T., Wang Y., Luo Y. Meldonium Ameliorates Hypoxia-Induced Lung Injury and Oxidative Stress by Regulating Platelet-Type Phosphofructokinase-Mediated Glycolysis // *Front. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 863451. DOI: 10.3389/fphar.2022.863451
 13. Dedkova E.N., Seidlmayer L.K., Blatter L.A. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 41–54. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.01.016
 14. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Самошкина Е.С., Чигинева К.Н., Варлашина К.А., Плешков С.А. Стимуляторы работоспособности в спортивной медицине: многообразие выбора и влияния на здоровье // *Consilium Medicum. Педиатрия.* – 2017. – № 4. – С. 78–83.
 15. Görgens C., Guddat S., Dib J., Geyer H., Schänzer W., Thevis M. Mildronate (*Meldonium*) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry // *Drug Test. Anal.* – 2015. – Vol. 7, No. 11–12. – P. 973–979. DOI: 10.1002/dta.1788
 16. Wikstrom M.K. Proton pump coupled to cytochrome c oxidase in mitochondria // *Nature.* – 1977. – Vol. 266, No. 5599. – P. 271–273. DOI: 10.1038/266271a0
 17. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде // *Терапевтический архив.* – 2014. – Т. 86. – № 4. – С. 30–35.
 18. Танащан М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я., Кузнецова П.И., Меркулова И.Ю. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // *Терапевтический архив.* – 2022. – Т. 94, № 6. – С. 748–755. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201743
 19. Патент РФ № 2527519. Мягкие катионные митохондриальные разобщители. Авторы: Скулачев В.П., Скулачев М.В., Зиновкин Р.А., Северин Ф.Ф., Антоненко Ю.Н., Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Исаев Н.К., Силачев Д.Н., Кнорре Д.А. Патентообладатель ООО «Митотех». 2011. № публикации WO/2011/162633.
 20. Blaikie F.H., Brown S.E., Samuelsson L.M., Brand M.D., Smith R.A., Murphy M.P. Targeting dinitrophenol to mitochondria: limitations to the development of a self-limiting mitochondrial protonophore // *Biosci. Rep.* – 2006. – Vol. 26, No. 3. – P. 231–243. DOI: 10.1007/s10540-006-9018-8
 21. Jespersen N.R., Yokota T., Støttrup N.B., Bergdahl A., Paelestik K.B., Povlsen J.A., Dela F., Bøtker H.E. Pre-ischaemic mitochondrial substrate constraint by inhibition of malate-aspartate shuttle preserves mitochondrial function after ischaemia-reperfusion // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595, No. 12. – P. 3765–3780. DOI: 10.1113/JP273408
 22. Wang D., Liu F., Yang W., Sun Y., Wang X., Sui X., Yang J., Wang Q., Song W., Zhang M., Xiao Z., Wang T., Wang Y., Luo Y. Meldonium Ameliorates Hypoxia-Induced Lung Injury and Oxidative Stress by Regulating Platelet-Type Phosphofructokinase-Mediated Glycolysis // *Frontiers in pharmacology.* – 2022. – Vol. 1. – Art. ID: 863451. DOI: 10.3389/fphar.2022.863451
 23. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нигарян С.А. Церебропротективное действие некоторых фенолоксилов в условиях экспериментальной ишемии головного мозга // *Фармация и фармакология.* – 2019. – Т. 7. № 6. – С. 332–339. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-332-338
 24. Sun Y., Zhang Y., Cheng B., Dong Y., Pan C., Li T., Xie Z. Glucose may attenuate isoflurane-induced caspase-3 activation in H4 human neuroglioma cells // *Anesth. Analg.* – 2014. – Vol. 119, No. 6. – P. 1373–1380. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000383
 25. Sarkar S., Mondal J. Mechanistic Insights on ATP's Role as a Hydrotrope // *J. Phys. Chem. B.* – 2021. – Vol. 125, No. 28. – P. 7717–7731. DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c03964
 26. Franco-Iborra S., Vila M., Perier C. The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis: Where Are We at? // *Neuroscientist.* – 2016. – Vol. 22, No. 3. – P. 266–277. DOI: 10.1177/107385841557460025761946.

АВТОРЫ

Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); заместитель начальника научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9198-8661. E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Грановская Марина Викторовна – адъюнкт профессора Института системной биологии Университетского колледжа Дублина, Дублин, Ирландия. ORCID ID: 0000-0002-6867-5376. E-mail: mgranovsk@gmail.com

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Казаишвили Юрий Георгиевич – кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии

ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza@bk.ru

Щербакова Виктория Сергеевна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: Victoria_kaptar@mail.ru

Андреев-Андреевский Александр Александрович – руководитель отдела исследований на животных, ГНЦ РФ ИМБП РАН. ORCID ID: 0000-0002-1173-8153. E-mail: aaa@mitotech.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Высоких Михаил Юрьевич – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярных механизмов старения, НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ. ORCID ID: 0000-0002-4047-6201. E-mail: mikhail.vyssokikh@gmail.com

УДК 547

А. А. Горбунова, С. Ю. Куреев, И. В. Рашевская**МЕЛЬДОНИЙ: СВЯЗЬ СТРОЕНИЯ, СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ**

Аннотация. Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний), созданный в латвийском институте органического синтеза, относится к классу парциальных ингибиторов β -окисления жирных кислот. Энергетический метаболизм клеток, которые подверглись ишемии или гипоксии, благодаря мельдонию нормализуется и выравнивается. Но данный препарат стал причиной одного из самых серьезных допинговых скандалов последних лет. Это средство, помогающее спортсменам восстанавливаться после тяжелых нагрузок, попало в список запрещенных в январе 2016 г., в результате чего под угрозой оказалось большинство титулованных российских спортсменов. В работе на основании строения вещества рассмотрены его основные химические свойства и способы получения.

Ключевые слова: мельдоний, милдронат, Иварс Калвиньш, ишемия, допинг.

Введение

В настоящее время очень остро стоит вопрос о том, является ли мельдоний допинговым средством или нет. В спорте мельдоний – одна из самых обсуждаемых тем для мировых и отечественных СМИ. Данный препарат, который совсем недавно входил в список разрешенных для спортсменов веществ, официально признан допингом Всемирным антидопинговым агентством. Однако большинство отечественных ученых и специалистов по спортивному питанию не согласны с решением этой организации и считают мельдоний безобидным лекарством, не имеющим отношения к стимуляторам физической активности.

Мельдоний был синтезирован в «Институте органического синтеза Латвии» в середине 1970-х гг. Изначально данное соединение запатентовали в качестве средства для стимулирования роста домашней птицы и животных, а также в качестве средства по контролю роста растений. Изобретателем мельдония считается Иварс Калвиньш. К этому его подтолкнула необходимость в утилизации гептила (ракетного топлива). Благодаря синтезированному веществу концентрация активного вещества в гептиле сокращается за два года на 1 %. Идея использовать мельдоний в клинической медицине появилась позже, после обнаружения необычного свойства. У животных он проявил себя в качестве кардиопротектора (защитника сердца). В медицине препарат получил название милдронат. К нему проявили интерес не только гражданские, но и военные. Так, милдронат использовался военными в Афганистане [1]. На сегодняшний день мельдоний производится исключительно в России и странах постсоветского пространства. В нашей стране он выпускается под названиями Ангиокардил (ОАО «Новосибхимфарм»), Идринол (ЗАО «Сотекс»), Кардионат (ОАО «Нижфарм»), Мельдоний Органика (ОАО «Органика») и др. Также он по-прежнему производится латвийскими заводами под названиями Мидолат (АО «Олайнфарм») и Милдронат (АО «Гриндекс») [2].

Первым фигурантом в серии громких заявлений стала новость о положительном допинг-тесте олимпийской чемпионки Сочи-2014, фигуристки Екатерины Бобровой. В ее организме обнаружили мельдоний. Однако вечером того же дня (7 марта) всех взбудоражила еще одна новость о проваленном допинг-тесте. «Попалась» не кто-нибудь, а сама Мария Шарапова, бывшая первая ракетка мира – в крови ее также был найден злополучный мельдоний. На следующий день фигуранты «дела о мельдонии» уже появлялись как грибы после дождя: Семен Елистратов, Павел Кулижников, Александр Маркин.

Мельдоний (или милдронат) в список запрещенных попал совсем недавно – 1 января 2016 г. Его запретили после исследования кельнской лаборатории, в ходе которого

мельдоний был найден в 2,2 % образцов мочи всех профессиональных спортсменов (из 8320 случайно выбранных проб мельдоний оказался в 182). Всемирное антидопинговое агентство (WADA) сходу отнесло мельдоний к классу гормонов и модуляторов метаболизма, за применение которых грозит до четырех лет дисквалификации.

Согласно фармакологическим свойствам [3], период полувыведения мельдония составляет 3–6 ч, полностью выводится из организма он в течение нескольких суток. «Попадаются» на нем в подавляющем большинстве случаев спортсмены из стран бывшего СССР, так как мельдоний – чисто советская разработка, в западных странах о нем почти ничего не известно. В России препарат входит в список ЖНВЛС (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты) – список лекарств, цены на которые регулируются на государственном уровне, поскольку они должны быть доступны широким слоям населения [4].

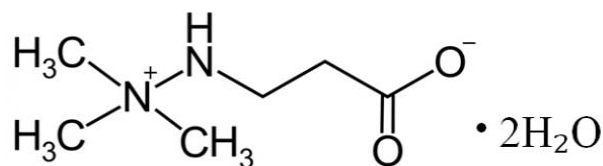
Сейчас, по словам Иварса Калвиньша, для спортсменов лекарство является ничем иным, как плацебо. «Спортсмены много чего используют, но где доказательства, что им помогает? Конечно, им помогает эффект плацебо! Если спортсмену сказать, что определенный препарат улучшит его результаты, то в 30–40 % случаев результаты действительно улучшатся», – считает он. «Мои дочери, да и я сам, его принимали для повышения умственной и физической работоспособности», – признается Калвиньш [5].

Совсем недавно в российских таблоидах появилась новость о том, что в России разработаны препараты, способные заменить мельдоний. 19 апреля об этом сообщил глава Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) Владимир Уйба. По его словам, эти препараты работают «в разы лучше, чем мельдоний», и не входят в черный список WADA.

Целью данной работы является анализ структуры изучаемого вещества и рассмотрение характерных для него химических свойств.

Свойства

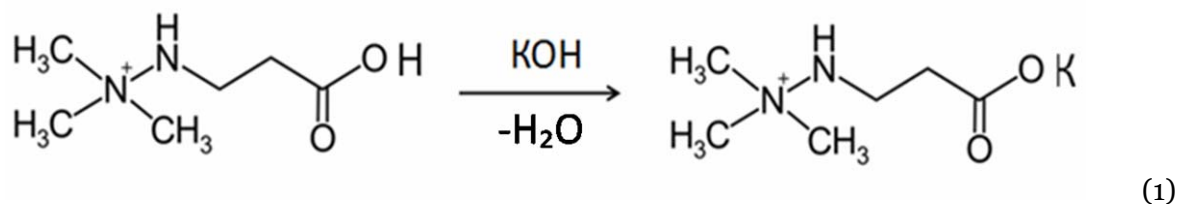
Мельдоний представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом. Обладает высокой гигроскопичностью, поэтому хранить его рекомендуется в плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Очень легко растворим в воде, метаноле, практически нерастворим в хлороформе. Температура плавления 85–90 °С. Название мельдония по международной IUPAC – **3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат** [6], что соответствует следующей структурной формуле:



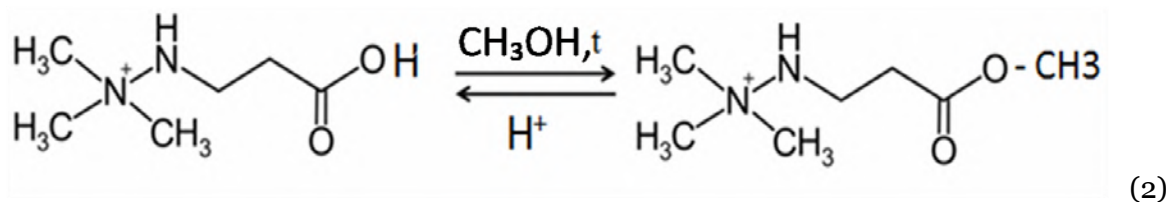
Анализ строения и структуры мельдония позволяет сделать предположение, что для данного соединения характерны химические свойства карбоксильных соединений, углеводов, вторичных аминов и производных гидразина [7–9].

1. По карбоксильной группе.

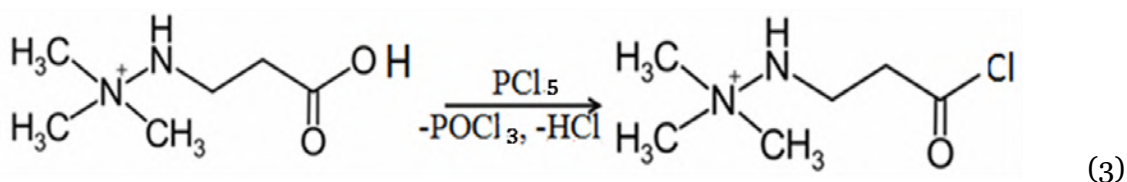
Мельдоний способен вступать в реакции с водными растворами щелочей. В результате этого взаимодействия образуются соли:



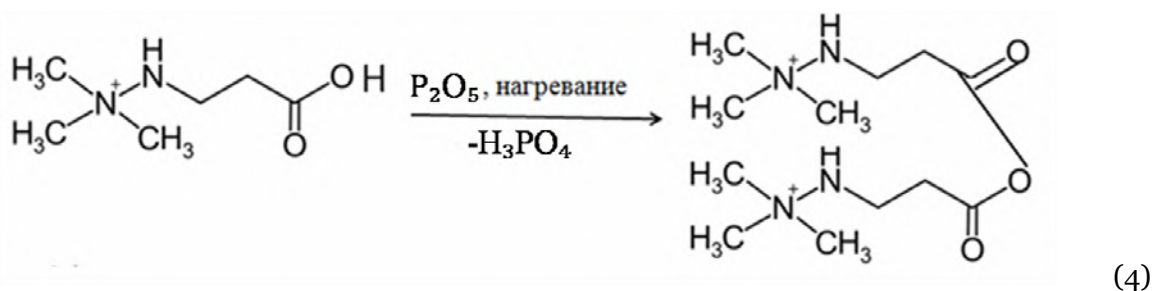
При взаимодействии мельдония со спиртами в присутствии кислотных катализаторов образуются сложные эфиры, а сама реакция носит название «этерификация»:



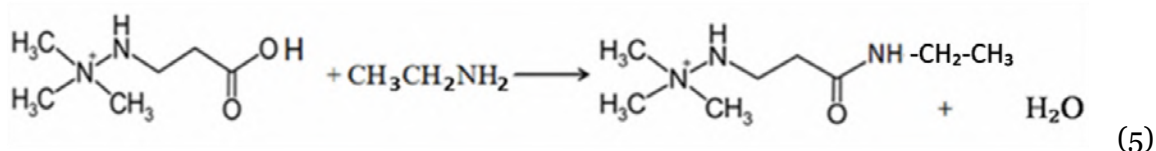
В реакции с галогенидами фосфора (III) или фосфора (V), а также с фосфорилхлоридом POCl_3 милдронат способен образовывать галогенангидрид:



А под действием такого сильного водоотнимающего средства, как оксид фосфора (V), исследуемое соединение может превращаться в ангидрид:

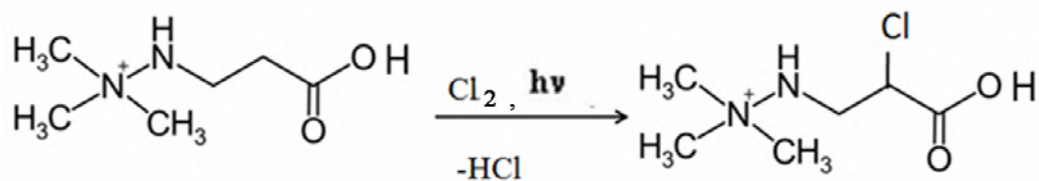


При нагревании мельдония с первичными аминами может образовываться монозамещенный амид:



2. По α -углеродному атому.

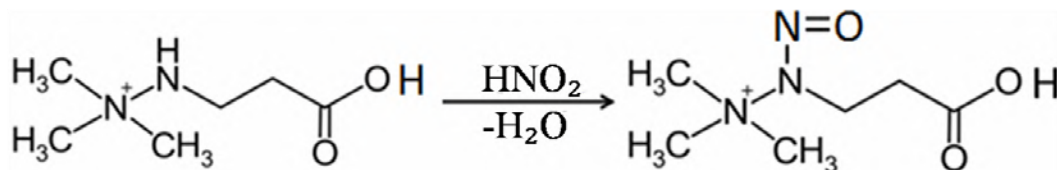
Милдронат может галогенироваться в α -положение хлором или бромом в присутствии каталитических количеств красного фосфора или галогенидов фосфора:



(6)

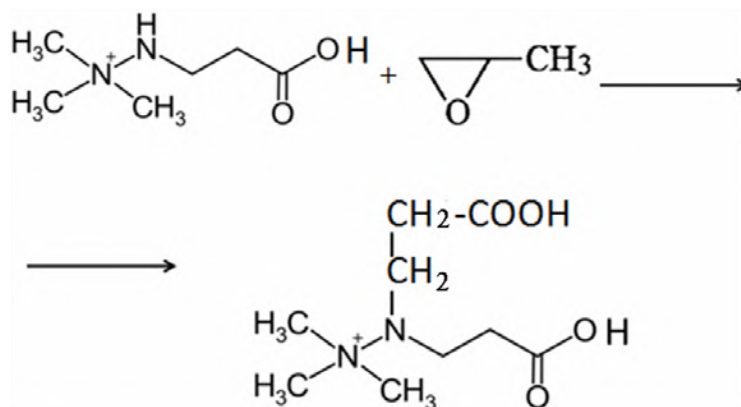
3. По вторичному атому азота.

Мельдоний способен взаимодействовать с азотистой кислотой. При этом может образовываться нитрозосоединение следующего вида:



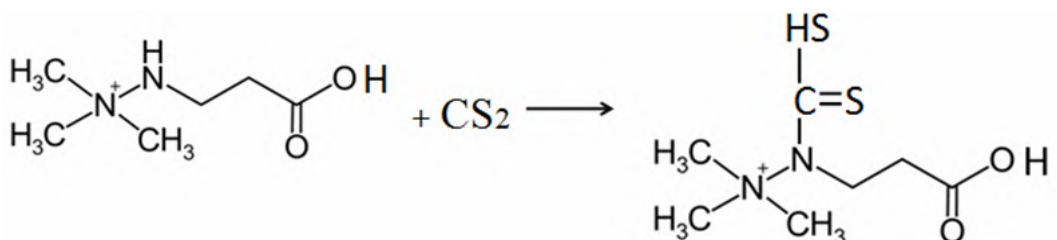
(7)

Также милдронат способен взаимодействовать с эпоксидами (оксиранами). И в результате этого взаимодействия происходит нуклеофильное раскрытие напряженного трехчленного α -оксидного цикла с образованием следующего соединения:



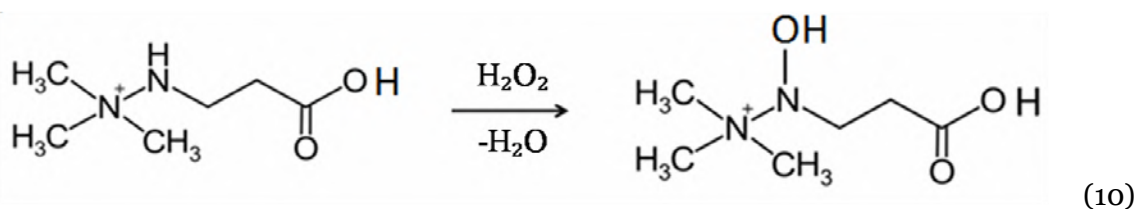
(8)

С сероуглеродом мельдоний может образовывать N-замещенную дитиокарбаминную кислоту:

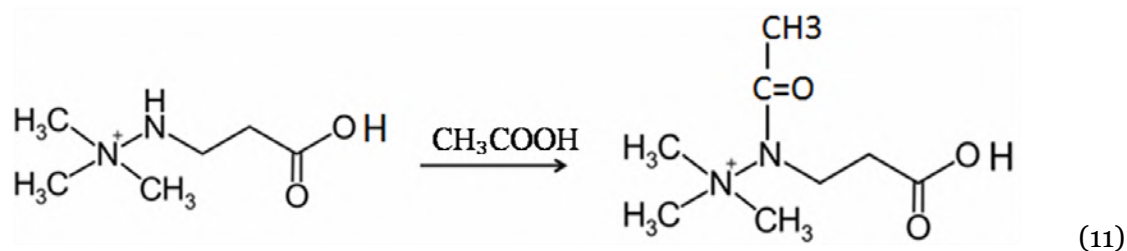


(9)

Также милдронат может подвергаться окислению с образованием иминоксильных радикалов:

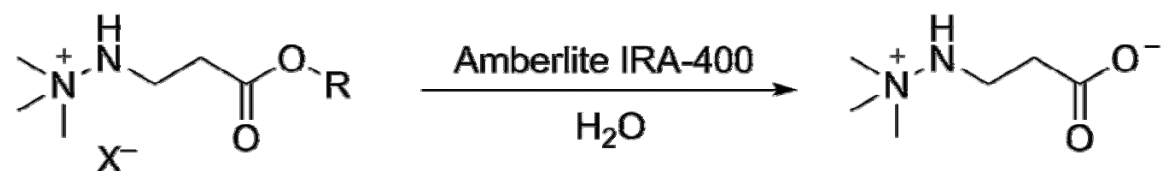


Мельдоний способен ацилироваться карбоновыми кислотами и их функциональными производными, образуя соответствующие амиды:



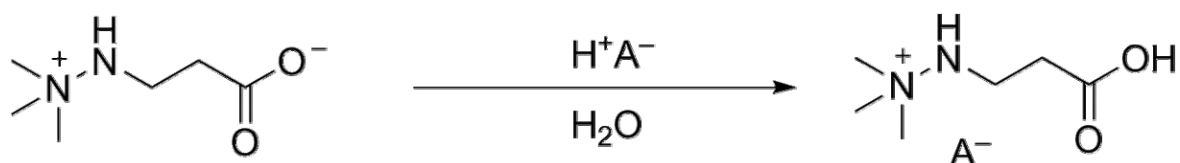
Получение

Изначально соединение было описано в виде цвиттер-иона (дигидрата), имеющего положительный заряд на гидразиниевом фрагменте и отрицательный на карбоксилатной группе. Согласно патенту метод синтеза мельдония в цвиттер-ионной форме заключается в пропускании соответствующего сложного эфира через колонку с сильноосновной анионообменной смолой (например, Amberlite (эмберлайт) IRA-400). При прохождении вещества через колонку происходит одновременный гидролиз сложноэфирной группы и обмен аниона на гидроксид-ион. Растворителем для синтеза может служить вода или полярный органический растворитель – например, спирт. Но цвиттер-ионная форма соединения имеет несколько недостатков. Она обладает высокой гигроскопичностью: при 100 % влажности мельдоний поглощает воду массой 10 % от собственной массы и превращается в сироп [10].



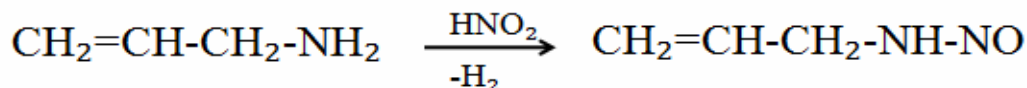
X: Cl, Br, I, CH₃SO₄

R: Me, Et, *i*-Pr,...



Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «КЕМ»» запатентовало изобретение, которое относится к органической химии, а именно – к новому способу получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиний)-пропионата. Исходным соединением для синтеза данного вещества являются моноалкилгидразины.

Это соединения, которые часто используются как промежуточные при производстве лекарств. В настоящее время в научной литературе описаны только два способа синтеза: из гидрата гидразина N_2H_4 и из нитрозаминов [11]. Рассмотрим один из способов получения мельдония, а именно получение из нитозаминов. Этот способ синтеза состоит в нитрозировании аллиламина при низкой температуре ($5\text{ }^\circ\text{C}$):

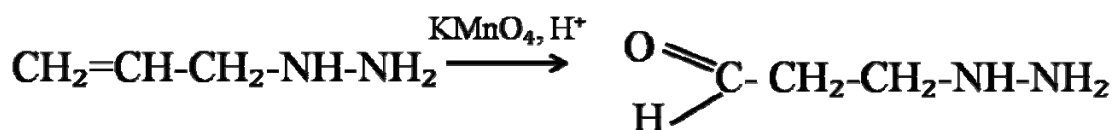


сопровождающемся химическим гидрированием (LiAlH_4) нитрозопроизводного (1-нитрозоаллиламин) в среде эфира:

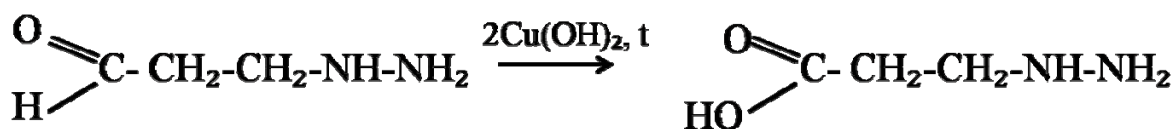


Однако с продуктом, полученным на первом этапе, необходимо обращаться с большими предосторожностями из-за его высокой токсичности (соединение очень канцерогенно).

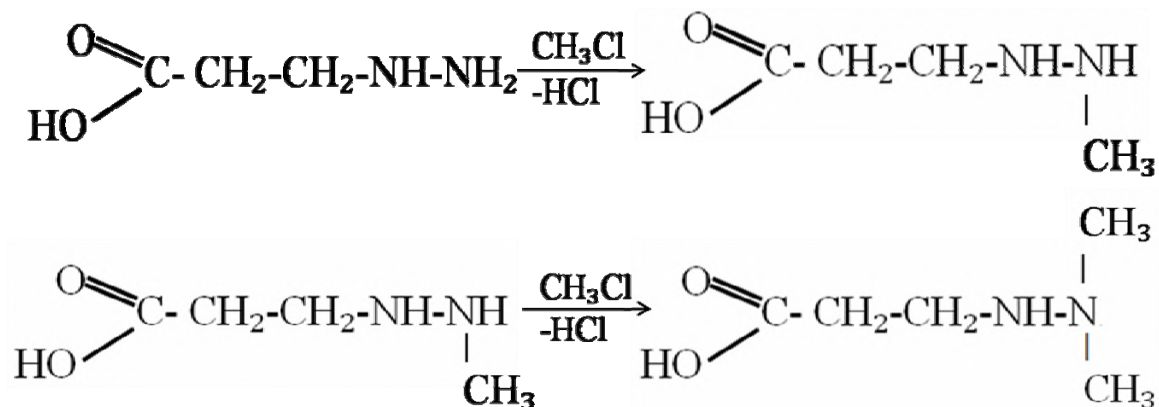
Далее полученное соединение подвергается окислению, в результате которого образуется альдегидная группа:

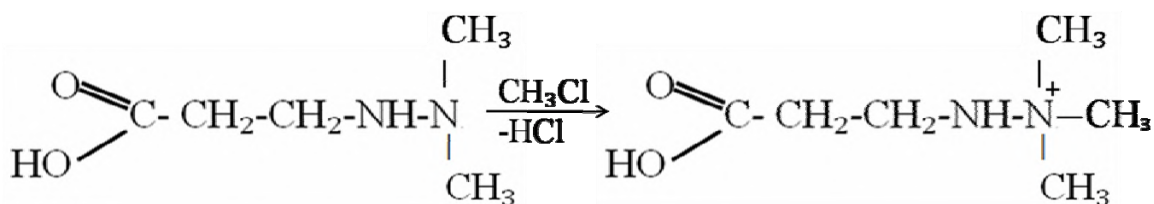


которая также окисляется при действии $\text{Cu}(\text{OH})_2$ с образованием карбоксильной группы:



Затем образовавшееся соединение подвергается алкилированию, которое осуществляется в несколько стадий:





Механизм действия на организм

Сердечно-сосудистая система (ССС) – это система органов, участвующая в транспорте питательных веществ, газов и клеток крови от тканей к тканям тела человека с целью поддержания энергетического обмена и других функций клетки и всего организма человека. Центральным органом ССС является сердце. Клетки сердца – кардиомиоциты – способны адаптироваться к доступным ресурсам и вырабатывать энергию путем окисления глюкозы, жирных кислот, лактата и кетоновых тел. В каждой клетке существует множество электростанций – митохондрий, которые путем окисления глюкозы и жирных кислот выполняют свою главную функцию – синтез АТФ. Анаэробное окисление глюкозы первично протекает в цитоплазме клетки, где глюкоза расщепляется до пирувата. В результате образуется две молекулы АТФ. Затем происходит аэробный метаболизм пирувата в митохондриях, где путем окислительного фосфорилирования образуется значительное количество АТФ. Для того, чтобы проникнуть в митохондрию, жирные кислоты активируются Коэнзимом А и затем связываются с карнитином, который и является переносчиком жирных кислот к месту их окисления. После проникновения в митохондрию жирные кислоты расщепляются с образованием ацетата, который, как и все метаболиты глюкозы, окисляется с образованием АТФ. В сравнении с метаболизмом глюкозы, для расщепления жирных кислот требуется большое количество O_2 . Это более медленный процесс и не может протекать без участия O_2 . Однако патологическое изменение состояния сосудов ведет к ухудшению кровоснабжения миокарда. В результате развивается ишемия. Ряд таких заболеваний, как ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия сопровождаются патологическим накоплением ЖК в митохондриях, тем самым подавляется окисление глюкозы, что в условиях недостатка O_2 приводит к снижению скорости синтеза молекул АТФ.

Одним из фармакологических решений, позволяющих улучшить энергетический обмен, является использование препарата Милдронат. Милдронат работает путем частичного снижения концентрации карнитина в организме. Как корректор метаболизма в условиях ишемии милдронат способствует смещению энергетического обмена в сторону окисления глюкозы, что в условиях дефицита O_2 позволяет клеткам снизить его потребление и увеличить образование энергии в условиях ишемии. Кроме того, милдронат снижает повреждения мембран клеток метаболитами жирных кислот и возобновляет транспорт уже синтезированных молекул АТФ из митохондрии в цитоплазму. Милдронат стимулирует синтез оксида азота (NO) в эндотелии кровеносных сосудов, что приводит к нормализации сосудистого тонуса и снижению периферического сосудистого сопротивления. Также уменьшается агрегация тромбоцитов, увеличивается эластичность эритроцитов, в результате чего улучшается микроциркуляция.

Заключение

Проанализировав связь строения мельдония с его свойствами, можно сделать вывод, что данное соединение обладает способностью взаимодействовать с водными растворами щелочей, вступать в реакцию этерификации, образования галогенангидридов, ангидридов и амидов, также способен реагировать с галогенами на свету как карбоновые кислоты. Может проявлять свойства вторичных аминов, реагируя с азотистой кислотой, эпоксидами, сероуглеродом, а также вступая в реакции окисления и ацилирования.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых методов определения подлинности данного препарата, а также химических методов обнаружения его в биологических материалах.

Библиографический список

1. Григорова, Д. Изобретатель мельдония назвал две причины решения WADA / Д. Григорова. – URL: <http://www.vesti.ru>
2. Туфанова, О. Мельдоний: мифы и реальность / О. Туфанова. – URL: <https://medaboutme.ru>
3. URL: http://www.24farm.ru/preparats/meldonij_biohimik/
4. Потапов, М. Эра мельдония / М. Потапов. – URL: <http://yaszdorov.ru>
5. Потапов, М. Мельдоний: «витаминка», допинг или лекарство? Как латвийский «Милдронат» оказался в центре скандала с Шараповой / М. Потапов, В. Хлапковский. – URL: <http://rus.delfi.lv/news/daily/story/vitaminka-doping-ili-lekarstvo-kak-latvijskij-mildronat-okazalsya-v-centre-skandala-s-sharapovoj.d?id=47156363>
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. – Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 585 с.
7. Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4-х т / Дж. Марч ; пер. с англ. – М. : Мир, 1987. – Т. 1. – 381 с.
8. Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4-х т. / Дж. Марч ; пер. с англ. – М. : Мир, 1987. – Т. 2. – 504 с.
9. Марч, Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4-х т. / Дж. Марч ; пер. с англ. – М. : Мир, 1987. – Т. 3. – 459 с.
10. Пат. US № 4481218В. 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) пропионата и способ приготовления и применения / Еремеев А., Калвиньш И., Семенихина В. Г., Эдвардс Э., Андерсон П., Язэп Ю. ; патентообладатель Институт органического синтеза Академии наук Латвии. – 06/396,490 ; заявл. 8.07.1982 ; опубл. 6.11.1984.
11. Пат. РФ № 2404159, МПК С07С 241/02, С07С 243/40. Способ получения дигидрата 3-(2,2,2-ТРИМЕТИЛГИДРАЗИНИЙ)-пропионата / Воронин А. Е., Фомина И. А. ; патентообладатель общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма “КЕМ”». – № 2008141327/04 ; заявл. 20.04.2010 ; опубл. 20.11.2010. Бюл. № 32. – 7 с.

Горбунова Алёна Александровна
студентка,
Пензенский государственный университет
E-mail: gorbunova1998alenka@mail.ru

Киреев Сергей Юрьевич
кандидат технических наук, доцент,
кафедра «Химия»,
Пензенский государственный университет
E-mail: Sergey58_79@mail.ru

Рашевская Ирина Владимировна
кандидат технических наук, доцент,
кафедра «Химия»,
Пензенский государственный университет
E-mail: irinarashevskaya@mail.ru

УДК 547

Горбунова, А. А.

Мельдоний: связь строения, структуры и свойств / А. А. Горбунова, С. Ю. Киреев, И. В. Рашевская // Вестник Пензенского государственного университета. – 2017. – № 2 (17). – С. 92–99.

Мельдоний как наднозологический препарат

С.В. Недогода

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

✉ nedogodasv@rambler.ru

Аннотация

Проведен обзор эффективности и безопасности мельдония в качестве препарата для «узловой», или наднозологической, фармакотерапии у пациентов с широким спектром заболеваний (ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма, перемежающаяся хромота, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, астения, психовегетативные расстройства и т.д.), а также рассмотрены потенциальные механизмы действия мельдония, обеспечивающие его комплексное воздействие на коморбидного пациента: антигипоксическое, антиоксидантное, цитопротективное и ангиопротективное действие, а также энергопротекторный эффект. Показано, что спектр заболеваний, при которых мельдоний демонстрирует свои разноплановые положительные эффекты, позволяет говорить о том, что наряду с гемодинамическим и метаболическими эффектами он обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат «узловой», или наднозологической, фармакотерапии.

Ключевые слова: мельдоний, узловатая терапия, наднозологическая фармакотерапия, метаболическая терапия, коморбидность.

Для цитирования: Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208

Review

Meldonium as a supernosological drug

Sergey V. Nedogoda

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉ nedogodasv@rambler.ru

Abstract

A review of the efficacy and safety of meldonium as a drug for “hub” or “supernosological” pharmacotherapy in patients with a wide range of diseases (coronary heart disease and chronic heart failure, rhythm disturbances, intermittent claudication, cerebrovascular disease, diabetes mellitus, asthenia, psycho-vegetative disorders and etc.), as well as the potential mechanisms of action of meldonium, providing its complex effect on a comorbid patient: antihypoxic, antioxidant, cytoprotective and angioprotective effects, as well as energy protective effect. It has been shown that the spectrum of diseases in which meldonium demonstrates its diverse positive effects suggests that, along with hemodynamic and metabolic effects, it also has a neuroregulatory and neuroadaptogenic effect, which makes it possible to consider it as a “hub” or “supernosological” pharmacotherapy drug.

Key words: meldonium, “hub” therapy, supernosological pharmacotherapy, metabolic therapy, comorbidity.

For citation: Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208

В настоящее время проблема мультиморбидности и коморбидности становится все более актуальной, что подтверждается ростом числа пациентов с более чем 5 коморбидными заболеваниями за 10-летний период на 16% [1, 2]. Следование современным рекомендациям по лечению пациентов с артериальной гипертензией, нарушениями липидного обмена, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) предполагает высокую частоту назначения комбинированной терапии для достижения целевых показателей при каждом из этих заболеваний, что предопределяет необходимость назначения одновременно 5–6 (а часто и значительно больше) лекарственных препаратов. Для решения проблемы полипрагмазии одним из перспективных направлений может стать так называемая hub-терапия («узловая») [3], или наднозологическая фармакотерапия. Исходя из определения коморбидности как «сочетания у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них» [4], вполне логично, что в основе общих патогенетических механизмов развития коморбидных заболеваний лежат разнородные универсальные «сетевые» механизмы, взаимодействующие на геномном и молекулярном уровнях через различные метаболические процессы [5–7]. Совокупность сетей образует узлы взаимодействия (hub) [6, 8], на которые можно воздействовать через рецепторы, факторы воспаления и гуморальные механизмы, решая сразу несколько терапевтических задач. Таким классическим примером являются статины, которые через свои плейотропные эффекты оказываются эффективными и полезными при самом широком спектре патологий (официальные показания: первичная гиперлипидемия, семейная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ише-

мический инсульт, СД 2, ишемическая болезнь сердца – ИБС, повышение С-реактивного белка; показания off-label: острый коронарный синдром – ОКС, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, хроническая болезнь почек, контрастная нефропатия, сепсис, катаракта, макулярная дегенерация, метаболический синдром, остеопороз, деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, грипп, новообразования, поликистоз яичников, ревматоидный артрит, гиперурикемия, пересадка органов, витилиго). Фактически речь идет о классе препаратов с «наднозологическим» действием.

Для многих из этих состояний объединяющими являются нарушения баланса между процессами оксидативного стресса и активностью антиоксидантов. Избыточное образование свободных радикалов является универсальным механизмом повреждения клеток и тканей при любых патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и приводящих к апоптозу [9]. В этой связи представляется вполне логичным предположить, что препараты, обладающие антиоксидантным, антигипоксическим и цитопротективным эффектом, могут рассматриваться как кандидаты для «узловой», или наднозологической, фармакотерапии [10, 11].

Представителем подобного направления является мельдоний, который относится к классу парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors). Он улучшает эффективность использования кислорода, переключая процессы метаболизма на более экономные пути, что защищает ткани от последствий оксидативного стресса. Под действием препарата происходит уменьшение транспорта активных форм жирных кислот через мембраны митохондрий и их накопления на фоне

снижения интенсивности их β -окисления, что уменьшает повреждение клеток. При этом сохраняется транспорт аденозинтрифосфата в цитозоль и усиливается гликолиз, при котором для обеспечения энергетических процессов требуется существенно меньше кислорода. Таким образом, в условиях гипоксии нивелируется наиболее кислородозатратный способ образования аденозинтрифосфата. А именно этот механизм является объединяющим (своего рода «узлом» – hub-ом) в развитии широкого спектра сосудистой коморбидности при кардиометаболическом континууме. Мельдоний, снижая концентрацию карнитина, обеспечивает более экономное потребление кислорода в условиях ишемии. Опосредованно мельдоний усиливает образование оксида азота, что приводит к улучшению микроциркуляции, устранению вазоспазма при активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой системы, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов (антипротромбогенный эффект), улучшает сократимость миокарда, уменьшает метаболический ацидоз и накопление молочной кислоты.

Такой набор благоприятных эффектов предопределил использование мельдония при широком спектре заболеваний.

Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность

Наиболее значимыми являются результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы МИЛСС I (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) [12]. Мельдоний 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной терапией у 512 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (CCS) через 3 мес статистически достоверно увеличивал время до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии (с $362,15 \pm 119,92$ до $382,49 \pm 142,29$ с).

В исследовании с участием 150 больных после острого инфаркта миокарда (ИМ) с проявлениями недостаточности кровообращения I–II стадии по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) внутривенное применение мельдония в течение 10–14 дней в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии приводило к снижению летальности, улучшению показателей эхокардиографии и показателей адаптации к физическим нагрузкам [13].

В открытом рандомизированном исследовании, включавшем 140 больных с ОКС с подъемом сегмента ST и последующим исходом в Q-ИМ без клинических проявлений ХСН в анамнезе [14], комплексная терапия пациентов с ранним включением мельдония (1 г/сут внутривенно в течение 2 нед с переходом на пероральный прием до 1,5 мес) способствовала ускоренному восстановлению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), снижению концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, уменьшению частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций в первые 6 ч после тромболитика и снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов.

В открытом рандомизированном исследовании с включением 60 пациентов на 3–4-й неделе после перенесенного ИМ с наличием симптомов сердечной недостаточности II–III ФК (Общество специалистов по сердечной недостаточности, 2002) оценивали влияние мельдония в дозе 1000 мг/сут внутривенно в составе комбинированной терапии на течение восстановительного периода у больных в раннем постинфарктном периоде. Выявлены снижение частоты эпизодов аритмии и ишемии, улучшение клинического состояния пациентов, снижение частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитратов, уменьшение уровня NT-proBNP в крови, частоты эпизодов аритмии

и ишемии, снижение числа пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, улучшение диастолической функции сердца, уменьшение гиперактивации симпатoadренальной системы [15].

В открытом рандомизированном исследовании у 140 пациентов с ОКС было показано, что включение мельдония (1 г/сут внутривенно в течение 2 нед с переходом на пероральный прием до 1,5 мес) в комплексную терапию ОКС достоверно ускоряло восстановление максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (VE) вне зависимости от проведения тромболитика, положительно влияло на фазу диастолического наполнения (Dte) и величину времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) при расширении физических нагрузок в раннем реабилитационном периоде [16].

В исследовании с участием 67 пациентов, перенесших ИМ и выписанных на амбулаторное наблюдение, дополнительно к стандартной терапии был назначен мельдоний по 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед. Отмечены уменьшение прогрессирования и госпитализаций в связи с ХСН, приступов стенокардии, пароксизмальных нарушений ритма, улучшение качества жизни, снижение уровня тревожности и уровня артериального давления [17].

Еще в одном исследовании продемонстрировано, что включение мельдония в дозе 1000 мг/сут внутривенно в течение 2 нед в комплекс мероприятий по вторичной профилактике с целью сокращения сроков реабилитации пациентов после чрескожных коронарных вмешательств с документированной ишемией миокарда усиливает кардиопротекторный эффект физических нагрузок, что было подтверждено положительной динамикой электрокардиограммы и биохимических маркеров ишемии миокарда [18].

В исследовании у 60 мужчин с ИБС и ХСН II–III ФК с фракцией выброса менее 45% в дополнение к стандартной базисной терапии назначали мельдоний по 1000 мг 1 раз в сутки перорально в течение 4 нед, что обеспечило более выраженное увеличение фракции выброса, уменьшение значений конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ, повысило толерантность к физической нагрузке [19].

Нарушения ритма

При оценке добавления мельдония к стандартной антиангинальной и антиаритмической терапии у 147 пациентов со стабильной ИБС и желудочковой экстрасистолией (II–IV градации по Lown) было показано, что его использование улучшает клиническое состояние и показатели качества жизни, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, положительно влияет на уровень липопротеинов низкой плотности [20].

Переменяющаяся хромота

В исследовании MI&CI (Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication) с участием 62 пациентов с болезнью периферических артерий мельдоний в дозе 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной терапией в течение 24 нед достоверно увеличивал дистанцию до возникновения симптомов перемежающейся хромоты.

Цереброваскулярные заболевания

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании II фазы у 227 пациентов были изучены эффективность и безопасность введения парентерально 500 мг/сут мельдония или периферического вазодилатора цинезазида при остром ишемическом инсульте [21]. Через 3 мес достоверной разницы между группами по первичной конечной точке (показатели шкалы Рэнкина) выявлено не было, равно как и по показателям шкалы

NIHSS или BI (вторичная конечная точка). Авторы сделали вывод о том, что мельдоний при остром инсульте по клинической эффективности и безопасности не уступает универсальному периферическому вазодилататору цинепазиду и обладает не только цитопротекторным, но и вазодилатирующим эффектом, обеспечивающим антиишемическое действие препарата.

Эффективность применения мельдония (введение ежедневно внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 нед) при добавлении к стандартной терапии была изучена у 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта [22]. Продемонстрированы более выраженное уменьшение неврологического дефицита по шкале NIHSS, увеличение уровня самообслуживания по модифицированной шкале Рэнкина и уровня двигательной активности по индексу мобильности. Также показана эффективность мельдония в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности [23].

При оценке влияния «прерывистого» (3 мес терапии – 3 мес перерыва) и постоянного (на протяжении 52 нед) приема мельдония в дозе 1000 мг/сут у 180 пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и легкими и умеренными когнитивными нарушениями с использованием тестов Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Шульте, Рейтена, Векслера, проб на речевую активность, память (запоминание 10 слов) и серийного счета было показано [24], что оба режима терапии препарата способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени, но при этом непрерывный прием препарата более предпочтителен, что проявляется более выраженным улучшением показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижением времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшением отсроченного запоминания, увеличением среднего балла по тесту Векслера.

Сахарный диабет

В клинических исследованиях у пациентов с ХСН и ИБС на фоне СД 2 выявлены снижение частоты ангиальных приступов, существенное уменьшение потребности пациентов в короткодействующих нитратах, уменьшение проявлений ХСН и улучшение систолической и диастолической функций миокарда при применении мельдония [25, 26]. При этом препарат также оказывает благоприятное влияние на уровень гликированного гемоглобина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [27]. Важно отметить, что эти положительные эффекты сочетаются с антиоксидантным и сахароснижающим действием мельдония у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения и СД [25, 28], улучшением течения диабетической невропатии (ослабление невропатических болей и парестезии в конечностях) и нефропатии (улучшение гломерулярной фильтрации, снижение уровня креатинина и микроальбуминурии) [29].

Астения

При исследовании 180 пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени и вторичным соматогенным астеническим синдромом (по шкале MFI-20) курсовой прием мельдония (500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес; 2 курса) и непрерывный прием (500 мг однократно утром в течение 12 мес) приводили к снижению соответственно при первом и втором варианте назначения доли больных с симптомами общей астении на 70,5%/60% ($p < 0,05$), физической астении – на 47,7%/39,7% ($p < 0,05$), с пониженной активностью – на 33,3%/79,9%, сниженной мотивацией – на 25%/12,2% и

психической астенией – на 77,7% ($p < 0,05$) [30]. Схожие результаты были получены другими авторами [31].

Другие области применения мeldonия

Положительный эффект от назначения мeldonия получен у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции [32], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [33], наличием адаптационных нарушений [34].

Целесообразно отметить, что приведенные данные по доказательной базе применения мeldonия были получены при использовании оригинального препарата Милдронат®.

Таким образом, мeldonий в клинических условиях работает как антигипоксикант (улучшает утилизацию организмом кислорода и снижает потребность в нем, что повышает устойчивость органов и тканей к гипоксии), антиоксидант (уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает активность эндогенных антиоксидантов, снижает последствия окислительного стресса), цитопротектор (повышает эффективность метаболизма и уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот), ангиопротектор (стимулирует выработку оксида азота, улучшает функцию эндотелия и микроциркуляцию за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и увеличения эластичности мембран эритроцитов), энергопротектор (повышает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивает энергетический потенциал клетки, снижает накопление лактата) на фоне высокой терапевтической безопасности. При этом спектр заболеваний, при которых мeldonий демонстрирует свои разноплановые положительные эффекты, позволяет говорить о том, что наряду с гемодинамическим и метаболическими эффектами он обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат «узловой», или наднозологической, фармакотерапии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Boyd CM, Darer J, Boult C et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294 (6): 716–24.
- Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL et al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8 (1): 221.
- Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сиб. мед. журн.* 2014; 29 (1): 7–12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases are an actual problem of clinical medicine. *Sib. med. zhurn.* 2014; 29 (1): 7–12 (in Russian).]
- Надаль-Гинард К. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня. *Новая медицина тысячелетия.* 2012; 6: 22–4. [Nadal-Ginard K. When one interferes with the other – comorbidity in the wickedness of the day. *Novaja medicina tysjacheletija.* 2012; 6: 22–4 (in Russian).]
- Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. *Биосфера.* 2012; 4 (1): 76–85. [Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of multifactorial diseases and personalized medicine. *Biosfera.* 2012; 4 (1): 76–85 (in Russian).]
- Глазко В.И. Структурная организация генома и теория сетей. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии.* 2010; 2: 59–65. [Glazko V.I. Structural organization of the genome and network theory. *Bulletin of the Timiryazev Agricultural Academy.* 2010; 2: 59–65 (in Russian).]
- Iseberg DA, Black C. ABC of rheumatology: Raynaud's phenomenon, scleroderma, and overlap syndromes. *BMJ* 1995; 310 (6982): 795–8.
- Евин И.А. Сложные сети – новый инструмент изучения сложных систем. *Сложные системы.* 2012; 2: 66–74. [Evin I.A. Complex networks – a new tool for the study of complex systems. *Slozhnye sistemy.* 2012; 2: 66–74 (in Russian).]
- Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2009; 4 (6): 461–70.
- Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью: клиническое руководство. М.-СПб.: Медицинская книга, 2013. [Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. et al. Theory and practice of treating patients with vascular comorbidity: a clinical guide. Moscow-Saint Petersburg: Medicinskaja kniga, 2013 (in Russian).]
- Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (12): 65–71. [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (12): 65–71 (in Russian).]
- Dzerve V. 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; 47 (10): 544–51.
- Олимов Н.Х., Элтаназаров М.Д., Собитов Ш. Место метаболической терапии в нарушении экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда с проявлениями недостаточности кровообращения. *Доклады Академии наук Республики Таджикистан.* 2015; 58 (7): 640–6. [Olimov N.Kh., Eltanazarov M.D., Sobitov Sh. The place of metabolic therapy in violation of extracardiac regulation of the heart rhythm in patients with acute myocardial infarction with manifestations of circulatory failure. *Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan.* 2015; 58 (7): 640–6 (in Russian).]
- Михин В.П., Черныatina М.А., Панченко Г.В. и др. Эффективность мeldonия в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома. *Кардиология.* 2014; 11: 11–9. [Mikhin V.P., Chernyatina M.A., Panchenko G.V. et al. Efficiency of meldonium as a part of complex therapy of acute coronary syndrome. *Kardiologija.* 2014; 11: 11–9 (in Russian).]
- Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Применение мeldonия в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (4): 30–5. [Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. The use of meldonium in the complex treatment of patients with heart failure in the early post-infarction period. *Therapeutic Archive.* 2014; 86 (4): 30–5 (in Russian).]
- Титова А.В., Цуканова Ю.А. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда на фоне тромболизиса и терапии цитопroteктором милдронат. *Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков.* Курск: МедТестИнфо, 2016; с. 331–3. [Titova A.V., Tsukanova Yu.A. The state of intracardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction on the background of thrombolysis and therapy with the cytoprotector Mildronate. *Materials of the X anniversary international scientific and practical conference of young medical scientists.* Kursk: MedTestInfo, 2016; p. 331–3 (in Russian).]
- Нечаева Г.И., Желтикова Е.Н. Эффекты мeldonия в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология.* 2015; 55: 8, 35–42. [Nechaeva G.I., Zheltikova E.N. The effects of meldonium in the early post-infarction period. *Kardiologija.* 2015; 55: 8, 35–42 (in Russian).]
- Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. Кардиопротективные возможности препарата мeldonий при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда. *Кардиология.* 2014; 7: 60–5. [Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S. et al. Cardioprotective possibilities of the drug meldonium in secondary prophylaxis after percutaneous coronary interventions in patients with documented myocardial ischemia. *Kardiologija.* 2014; 7: 60–5 (in Russian).]
- Недошвин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина.* 1999; 77 (3): 41. [Nedoshvin A.O., Kutuzova A.E., Perepetch N.B. The use of Mildronate in the treatment of chronic heart failure. *Klinicheskaja medicina.* 1999; 77 (3): 41 (in Russian).]
- Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Степанян А.А. Опыт применения мeldonия у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза. *Кардиология.* 2019; 59 (7): 27–31. [Grigoryan S.V., Azarapetyan L.G., Stepanyan A.A. Experience in the use of meldonium in patients with ventricular extrasystole of ischemic origin. *Kardiologija.* 2019; 59 (7): 27–31 (in Russian).]
- Zhu Y, Zhang G, Zhao J et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clin Drug Investig* 2013; 33 (10): 755–60.
- Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. и др. Эффективность применения мeldonия в остром периоде ишемического инсульта. *Альманах клинической медицины.* 2015; 39: 75–80. [Kotov S.V., Isakova E.V., Volchenkova T.V. et al. Effectiveness of the use of meldonium in the acute period of ischemic stroke. *Al'manah klinicheskoi mediciny.* 2015; 39: 75–80 (in Russian).]
- Шишкова В., Зотова Л., Малукова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач.* 2018; 29 (6): 39–44. [Shishkova V., Zotova L., Malukova N. The possibility of increasing the effectiveness of early comprehensive rehabilitation in patients with post-stroke aphasia. *Vrach.* 2018; 29 (6): 39–44 (in Russian).]
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2012; 11 (5): 33–8.

- [Nedogoda S.V., Statsenko M.Ye., Turkina S.V. et al. Effect of mildronate therapy on cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. *Kardiovask. terapija i profilaktika*. 2012; 11 (5): 33–8 (in Russian).]
25. Горицкий В.Н., Телляков А.Т., Лукинов А.В. и др. Эффективность применения селективного β 1-блокатора небиволола и цитопротектора милдроната при лечении больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. мед. журн.* 2009; 24 (4–2): 55–61.
[Goryutsky V.N., Teplyakov A.T., Lukinov A.V. et al. The effectiveness of the use of selective β 1-blocker nebivolol and cytoprotector mildronate in the treatment of patients with coronary heart disease, weighed down by type 2 diabetes mellitus. *Sib. med. zhurn.* 2009; 24 (4–2): 55–61 (in Russian).]
 26. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 3 (77): 69–75.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. Possibilities of using mildronate in patients with chronic heart failure with type 2 diabetes and autonomous cardiac neuropathy. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 3 (77): 69–75 (in Russian).]
 27. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 2 (82): 45–51.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effect of mildronate in the combination therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate, lipid metabolism and oxidative stress indicators. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 2 (82): 45–51 (in Russian).]
 28. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 66 (3): 32–5.
[Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Yu., Kim E.K. Antioxidant activity of mildronate and L-carnitine in the treatment of patients with cerebrovascular disease. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia farmakologija*. 2003; 66 (3): 32–5 (in Russian).]
 29. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н. Место р-fox-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2 (88): 102–10.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Tolstov S.N. Place of p-fox free fatty acid inhibitors in combination therapy of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2011; 2 (88): 102–10 (in Russian).]
 30. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1).
[Statsenko M.Ye., Nedogoda S.V., Turkina S.V. et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: possibilities for correcting asthenia with meldonium. *Racion. farmakoterapija v kardiologii*. 2013; 9 (1) (in Russian).]
 31. Шавловская О.А. Терапия астении и связанных с ней состояний. *Мед. совет.* 2015; 17: 55–61.
[Shavlovskaya O.A. Therapy of asthenia and associated impairments. *Med. sovet.* 2015; 17: 55–61 (in Russian).]
 32. Усова Н.Н., Галиновская Н.В., Латышева В.Я. Коррекция синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков с использованием препарата Милдронат (mildronate). *Рецепт.* 2007; 2 (52): 91–4.
[Usova N.N., Galinovskaya N.V., Latysheva V.Ya. Correction of vegetative-vascular dystonia in children and adolescents by use of preparation Mildronate. *Retsept.* 2007; 2 (52): 91–4 (in Russian).]
 33. Циркин В.И., Нуреев И.Т., Злоказова М.В., Трухина С.И. Влияние милдроната на состояние центральной нервной системы у студентов с признаками синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью. *Вестн. Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2010; 6: 105–12.
[Tsirkin V.I., Nureev I.T., Zlokazova M.V., Trukhina S.I. The influence of Mildronate on the condition of central nervous system of students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) syndrome. *Vestn. Nizhegorodskogo Universiteta imeni N.I. Lobachevskogo*. 2010; 6: 105–12 (in Russian).]
 34. Логунова Л.В. Новые аспекты в использовании милдроната для профилактики и коррекции нарушений адаптационных процессов. *Вестн. РУДН*. 2010; 2: 17–24.
[Logunova L.V. New views of Mildronate use for the prevention and correction of impairment of adaptive processes. *Vestnik RUDN*. 2010; 2: 17–24 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ, засл. врач РФ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754

Sergey V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020



Обоснование клинического применения мельдония (Милдронат®) при ишемической болезни сердца

Трисветова Е.Л.,

доктор медицинских наук, профессор 2-й кафедры внутренних болезней
Белорусского государственного медицинского университета, Минск

Trisvetova E.L.

Belarusian State Medical University, Minsk

The rationale for clinical use of meldonium (Mildronate®) in ischemic heart disease

Резюме. Существующая доказательная база применения мельдония (Милдронат®) в клинической практике свидетельствует о многогранном действии препарата при ишемической болезни сердца. Карнитин-зависимый и карнитин-независимый механизмы действия обеспечивают антиангинальный, антиишемический и вазопротективный эффекты мельдония при стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Выявлены дополнительные свойства, обуславливающие структурно-модифицирующее действие на миокард, а также антиаритмическое, улучшающее углеводный и липидный обмен.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитопротектор, мельдоний, механизмы действия, клиническое применение.

Медицинские новости. – 2019. – №11. – С. 31–36.

Summary. The existing evidence base for the use of meldonium (Mildronate®) in clinical practice indicates the multifaceted effect of the drug in coronary heart disease. Carnitine-dependent and carnitine-independent mechanisms of action provide the antianginal, anti-ischemic and vasoprotective effect of meldonium with stable angina pectoris and chronic heart failure. Additional properties have been identified that determine the structurally modifying effect on the myocardium, antiarrhythmic, improving carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: coronary heart disease, cytoprotector, meldonium, mechanisms of action, clinical use.

Meditsinskie novosti. – 2019. – N11. – P. 31–36.

Лечение и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), среди которых наиболее распространенными считаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ), являются актуальными проблемами современной кардиологии и неврологии. Несмотря на разрабатываемые и регулярно внедряемые в клиническую практику программы по здравоохранению, заболеваемость и смертность при ССЗ и ЦВБ сохраняются на высоком уровне. Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируют дальнейший рост заболеваемости, обусловленный изменением демографических показателей, включающих старение населения, особенностями образа жизни и увеличением доли неинфекционных заболеваний [1]. По мнению специалистов ВОЗ, оказывая влияние на модифицируемые факторы риска и реализуя мероприятия по вторичной профилактике, позволяющие замедлить прогрессирование заболеваний и развитие осложнений, можно предотвратить 80% инфарктов и инсультов.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению для вторичной профилактики ИБС у пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью используются ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, антитромбоцитарные препараты, нитраты и статины [2]. Помимо средств, направленных на улучшение гемодинамической и нейрогуморальной регуляции, для коррекции изменяющегося при ишемии миокарда метаболизма рекомендуют цитопротекторы, влияющие на клеточный метаболизм и улучшающие энергетический обмен.

Для нормальной деятельности организма и органов необходимым является адекватное потребностям энергоснабжение, которое на уровне клетки обеспечивается процессами образования АТФ. В миокарде необходимая клетке АТФ синтезируется в митохондриях двумя путями: при β-окислении жирных кислот и гликолизе. В условиях нормального кровоснабжения миокарда два альтернативных пути энергообразования находятся в состоянии равновесия. Син-

тез большого количества молекул АТФ происходит преимущественно (60–80%) за счет основного кислородозатратного пути – окисления жирных кислот с участием карнитина (β-окисление). По дополнительному пути – гликолизному, менее производительному, но более экономичному (затраты кислорода на 30–40% ниже) – восполняются энергозатраты при внезапно возникающих потребностях кардиомиоцитов в АТФ [3].

Во время приступа стенокардии или эпизода безболевой ишемии миокарда при недостатке кислорода в митохондриях каскад биохимических нарушений приводит к увеличению концентрации свободных жирных кислот (СЖК), ограничению способности кардиомиоцитов в использовании других источников энергии (глюкоза, лактат, пироват) и угнетению синтеза АТФ. При этом повышается проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция, развивается оксидативный стресс и накапливаются токсичные продукты, повреждающие мембрану и препятствующие транспорту АТФ к органеллам клетки из митохондрий. Повышение концентрации активированных

недоокисленных жирных кислот (ацилкарнитин и ацилкоэнзим А) приводит к разрушению мембран и гибели клетки [4, 5].

Недоокисленные СЖК легко подвергаются перекисному окислению с образованием свободных радикалов и, помимо разрушения клеточных структур, усиливают процессы гиперкоагуляции, ингибируют синтез оксида азота и снижают чувствительность барорецепторов и рецепторов сосудистой стенки к оксиду азота [5].

Таким образом, гипоксия миокарда усугубляет процессы ишемического повреждения, возникающие под влиянием повышенного выброса катехоламинов при физическом и эмоциональном напряжении. Для предотвращения этого процесса необходимо улучшить кровоснабжение миокарда или ограничить синтез карнитина – основного фактора, определяющего интенсивность использования недоокисленных СЖК.

Лекарственный препарат, влияющий на энергетические процессы в клетке, цитопротектор, мельдоний – Милдронат® (Гриндекс, Латвия), регулирует интенсивность β-окисления СЖК вне митохондрий, влияя на их транспорт. Ограничивая поступление длинноцепо-

чечных СЖК в митохондрии, в то же время не препятствуя проникновению и окислению короткоцепочечных СЖК, мельдоний способствует поддержанию энергетических процессов, в которых принимают участие СЖК, и защищает кардиомиоциты от неблагоприятного действия продуктов распада недоокисленных жирных кислот. Мельдоний блокирует синтез карнитина из γ-бутиробетаина за счет конкурентного ингибирования фермента γ-бутиробетаингидроксилазы, тем самым снижая карнитин-зависимый транспорт СЖК в митохондрии [6]. В результате ограничивается поступление в митохондрии СЖК, окисление которых является кислородозатратным. Метаболизм в клетке смещается в сторону дополнительного пути – гликолизного с увеличением потребления глюкозы.

Поскольку снижается концентрация карнитина, повышается содержание γ-бутиробетаина, индуцирующего синтез оксида азота, связывающего свободные радикалы и обуславливающего такие эффекты мельдония, как снижение периферического сопротивления, торможение агрегации тромбоцитов, повышение эластичности мембран эритроцитов. Благодаря карнитин-независимым эффектам мельдоний

улучшает микроциркуляцию в тканях, поскольку оксид азота относится к мощным вазодилататорам, проникая в субэндотелиальное пространство, воздействует расслабляюще за счет снижения внутриклеточного кальция на гладкомышечные клетки [6].

Мельдоний оказывает протективное действие на ишемизированные участки миокарда, не вызывая синдрома обкрадывания, уменьшая спазм коронарных артерий, возникший под влиянием норадреналина и ангиотензина II, и не влияет на неизменный миокард (рисунок).

Более 30 лет успешного применения мельдония в клинической практике обосновано многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями.

Влияние различных доз мельдония на толерантность к физической нагрузке при стабильной стенокардии II–III функционального класса изучали на примере 512 пациентов в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Милдронат и стабильная стенокардия – MILSS I) [7]. Пациенты пяти параллельных групп 72 клинических центров в четырех странах в течение 12 недель получали

Рисунок Схема механизма действия, физиологических и клинических эффектов Милдроната® при ишемии миокарда



стандартную терапию в комбинации с мельдонием в дозе 100, 300, 1000, 3000 мг и плацебо. По результатам велоэргометрической пробы, наиболее эффективной дозой, влияющей на длительность и переносимость физической нагрузки, в комбинации со стандартной терапией стабильной стенокардии определена доза 500 мг 2 раза в сутки.

Дальнейшее наблюдение изучения эффективности в переносимости физической нагрузки и безопасности мельдония в комбинации со стандартной терапией при стабильной стенокардии продолжили в клиническом исследовании MILSS II [8]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводили в 37 центрах четырех стран (Латвия, Литва, Российская Федерация и Украина), период наблюдения составил 13 месяцев. В основную группу включили 317 амбулаторных пациентов (мужчин и женщин), средний возраст которых составил 60,96 года, со стабильной стенокардией II–III функционального класса, в группу плацебо – 110 человек, средний возраст – 62,61 года. После первичного скрининга и рандомизации пациенты на протяжении 12 месяцев принимали милдронат в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Для оценки толерантности к физической нагрузке применяли велоэргометрический тест исходно и на фоне лечения мельдонием через 12 месяцев. Лечение завершили 278 пациентов основной группы и 141 пациент группы, получавшей плацебо.

Продолжительность физической нагрузки после лечения в группе, получавшей мельдоний, возросла по сравнению с исходным значением и группой плацебо на 6,5% и 10,6% соответственно; для обоих значений – $p < 0,001$. Исследователи отметили увеличение времени до появления ангинозной боли и депрессии сегмента ST.

С учетом длительности (12 месяцев) применения препарата исследовали профиль безопасности: регистрировали побочные реакции и мониторировали лабораторные показатели. Статистически значимых различий показателей группы, получавшей мельдоний, и группы с плацебо не выявили, что свидетельствовало о безопасности препарата и хорошей переносимости.

Таким образом, мельдоний в комбинации со стандартной терапией способствовал повышению толерантности к физической нагрузке пациентов со стабильной стенокардией II и III функционального класса, улучшению качества жизни и хорошо переносился при длительном применении.

Механизмы действия мельдония включают индуцирование образования оксида азота за счет усиленного синтеза γ -бутиробетаина, нормализующего эндотелиальную дисфункцию при ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В экспериментальных исследованиях получены доказательства выраженного эндотелиопротективного и кардиопротективного влияния мельдония [9].

В клинической практике влияние мельдония на функцию эндотелия с определением потокзависимой вазодилатации при ХСН ишемического генеза изучали в двойном слепом исследовании [10]. Наблюдали 30 пациентов (средний возраст – $52,1 \pm 4,9$ года) с ХСН II–III функционального класса со стабильным течением и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $< 45\%$), получавших стандартное лечение (диуретик, ингибитор АПФ, β -адреноблокатор и т.п.) и мельдоний. В группу контроля включили 30 клинически здоровых людей сопоставимого возраста.

Эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую функции плечевой артерии оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией. Исходно относительный прирост диаметра плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией был ниже у пациентов с ХСН по сравнению с клинически здоровыми людьми. После внутривенной инфузии 1000 мг мельдония в 100 мл физиологического раствора наблюдали достоверное увеличение потокзависимой вазодилатации у пациентов с ХСН, в то же время подобную реакцию не отметили при введении плацебо.

Исследователи заключили, что мельдоний улучшает функцию эндотелия у пациентов с гемодинамически стабильной ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, предположив наличие эффекта за счет двух механизмов, один из которых – повышение в сосудистой стенке концентрации γ -бутиробетаина, второй – снижение интенсивности свободно-радикальной его инактивации и улучшение тканевого

дыхания в результате повышения биодоступности оксида азота.

Известно, что важными свойствами мельдония являются его антиоксидантные эффекты. Антиоксидантное действие препарата реализуется благодаря повышению активности антиоксидантной системы организма, ингибированию свободнорадикального окисления липидов в результате снижения карнитин-зависимого окисления жирных кислот [11].

Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантных систем в крови под влиянием мельдония изучали у пациентов со стабильной стенокардией, которым выполняли коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство либо стентирование коронарных артерий [11]. В исследование включили 149 пациентов (114 мужчин и 35 женщин) со стабильной стенокардией II–III функционального класса в возрасте 41–75 лет. Пациентам первой группы ($n=79$) к стандартной терапии добавляли до вмешательства на коронарных артериях мельдоний в дозе 750 мг в сутки в течение трех дней, после вмешательства – 750 мг 2 раза в неделю. Во второй группе пациенты получали стандартную терапию. Состояние перекисного окисления липидов оценивали исходно и после хирургического вмешательства по концентрации в сыворотке крови малонового диальдегида (МД), состоянию антиоксидантных систем организма – по содержанию в эритроцитах крови антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что применение мельдония в предоперационном периоде перед коронарным шунтированием сопровождается снижением концентрации свободных радикалов в крови, обусловленным повышением активности защитных антиоксидантных ферментов ГП и СОД. Применение мельдония перед выполнением баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий способствовало уменьшению активности процессов перекисного окисления липидов (увеличение концентрации ГП и СОД) и снижению уровня МД в первые сутки после вмешательства у пациентов со стабильной стенокардией по сравнению с контрольной группой.

Особенности фармакодинамики мельдония и универсальное влияние на сосудистую стенку обуславливают вазопротективный и антиоксидантный эффекты, являющиеся наиболее важными в лечении ИБС.

Изменение липидного спектра крови, факторов воспаления и функцию эндотелия под влиянием мельдония изучали в одноцентровом открытом контролируемом исследовании с включением 60 пациентов (средний возраст – 58±7 года) с ИБС [12]. Пациентам основной группы (n=30, диагноз ИБС подтвержден результатами коронарорентрокулографии) на фоне стандартной терапии проводили лечение мельдонием в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 3 месяцев. В группе сравнения (n=30) пациенты получали сопоставимую стандартную терапию (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, нитраты, статины, аспирин). До начала лечения и через 3 месяца определяли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аспартатамино-трансаминазы, аланинаминотрансаминазы, креатинкиназы, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6, липопротеида (α), метаболита оксида азота (NO₃). Выполнили исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии.

Исследователи отметили в группе пациентов, получавших мельдоний, уменьшение частоты приступов стенокардии с 2,3±1,77 до 1,73±1,31 раза в сутки и количества используемых доз короткодействующих нитратов с 1,73±1,62 до 1±1,41 в сутки, отсутствие достоверных различий в концентрации ХС, ХС ЛПВП и ТГ при применении стандартной терапии и мельдония по сравнению с группой контроля. Через три месяца лечения достоверно по сравнению с исходным значением снизился уровень ХС ЛПНП (с 3,06±1,32 до 2,7±1,0 ммоль/л; p<0,05), СРБ (с 1,5±1,8 до 1,0±1,1 мг/л; p<0,01). После лечения мельдонием увеличилась потокзависимая вазодилатация плечевой артерии и повысился уровень NO₃ в сыворотке крови (с 33,5±10,0 до 44,1±32,3 мкмоль/л; p<0,05), достоверных различий показателей в группе сравнения не выявили.

Результаты исследования показали, что терапия мельдонием в течение трех месяцев в сочетании со стандартной терапией позволяет в более короткие сроки уменьшить частоту возникновения ангинозной боли и суточную потребность в нитроглицерине, улучшить функцию эндотелия и способствует улучшению липидного профиля.

Исследователи подтвердили дополнительные эффекты мельдония в виде снижения концентрации ХС ЛПНП, оказывающих выраженное проатерогенное влияние, вызванное нормализацией функции мембраны кардиомиоцитов и лучшим связыванием ЛПНП с рецепторами апоВ100, снижения уровня СРБ – уменьшением проявлений воспалительных процессов, свойственных прогрессированию атеросклероза и дестабилизации атеросклеротических бляшек [13–15].

Таким образом, результаты применения мельдония у пациентов с ИБС свидетельствуют об антиангинальном, антиишемическом эффекте, воздействии на замедление прогрессирования атеросклероза с проявлениями в виде изменения липидного спектра крови, снижении концентрации фактора, указывающего на воспаление – СРБ и повышение основного регулирующего функцию эндотелия фактора – NO₃ [12, 16].

Кардиопротективная эффективность мельдония при стабильной стенокардии влияет на структурные и функциональные характеристики миокарда. М.В. Балуда и соавт., исследовав пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС, отметили снижение давления в легочной артерии, повышение ФВ и ударного объема ЛЖ на 10% у пациентов, в течение 6 недель получавших мельдоний в дозе 1000 мг в сутки в комбинации со стандартной терапией [17]. Применение мельдония сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке – по результатам теста с 6-минутной ходьбой пройденный в конце наблюдения путь увеличился на 79%, в группе сравнения (стандартная терапия без мельдония) – на 55%.

Улучшение эндотелийзависимой функции, вазодилатирующие свойства, замедление прогрессирования атеросклероза периферических артерий под влиянием мельдония продемонстрировано в исследовании (MI&CI – Mildronate® – Efficacy And Safety In

Patients With Intermittent Claudication) [18]. В исследовании участвовали 62 пациента с атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей, получавших стандартную терапию и мельдоний по 500 мг 2 раза в сутки в течение 24 недель, группа контроля получала стандартную терапию и плацебо. По результатам тредмил-теста (исходно и через 4, 12, 24 недели) у пациентов, получавших мельдоний, увеличивалась дистанция ходьбы на каждом из этапов наблюдения. Среднее значение прироста дистанции через 24 недели лечения составило +62,3%, у пациентов с плацебо – в 2 раза ниже (+34,4%). Авторы отметили сохранение вазопротективного и улучшающего эндотелиальную функцию эффекта мельдония в течение месяца после прекращения лечения – дистанция ходьбы по тредмил-тесту имела тенденцию к возрастанию. За тот же промежуток времени в группе плацебо показатели тредмил-теста ухудшились.

Результаты исследования свидетельствовали об улучшении функциональных возможностей пациентов с атеросклеротическим поражением периферических сосудов и хронической ишемией под влиянием метаболического цитопротектора мельдония, улучшающего состояние эндотелия.

И.Г. Гордеев и соавт. изучали влияние мельдония на сохранение жизнеспособности миокарда (гибернарующий миокард) до и после проведения операции по восстановлению коронарного кровотока у пациентов со стенокардией II–III функционального класса [19]. В исследовании участвовали пациенты с высоким риском развития осложнений в возрасте 35–65 лет, которым планировали выполнение баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. На фоне применения стандартной терапии и мельдония 750 мг в сутки в течение трех дней до вмешательства и 750 мг два раза в неделю в послеоперационный период на 29,5% отметили снижение частоты приступов стенокардии и признаков ишемии по результатам ЭКГ, улучшение показателей общей (ФВ ЛЖ +6,86%); локальной (уменьшение индекса нарушений локальной сократимости на 3,05%) сократимости миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. За период наблюдения – 8–10 суток –

отмечена тенденция к уменьшению конечного систолического объема, конечного систолического размера и конечного диастолического размера в группе мельдония.

В работе Е.Е. Ильиной у той же группы пациентов, получавших мельдоний, наблюдали после выполнения коронарного шунтирования снижение содержания показателей перекисного окисления липидов, повышение концентрации в крови показателей защитных антиоксидантных систем, снижение активности кардиоспецифических ферментов в первые сутки после операции. Полученные результаты свидетельствовали о снижении степени послеоперационного ишемического и реперфузионного повреждения миокарда [20].

Таким образом, мельдоний, применяемый до и после хирургической реваскуляризации, в комплексной терапии при стенокардии напряжения II–III функционального класса, способствует уменьшению признаков ишемии миокарда, улучшению общей и локальной сократительной функции миокарда.

Исследования влияния мельдония на симптомы ИБС продолжаются и в настоящее время накоплен опыт применения мельдония при желудочковой аритмии у пациентов с ИБС [21]. С.В. Григорян и соавт. (2019 год) опубликовали сообщение о наблюдении за 147 пациентами с ИБС и желудочковой экстрасистолией (Lown II–IV). В одной группе (n=81) пациенты в течение двух месяцев получали стандартную терапию в комбинации с мельдонием, в другой – стандартную терапию.

Сравнительный анализ результатов исследования показал, что в группе с мельдонием улучшилось состояние и показатели качества жизни, повысилась толерантность к физической нагрузке и показатели систолической и диастолической функции миокарда. Оптимизация энергетического обмена миокарда способствовала снижению частоты эпизодов ишемии миокарда и желудочковой экстрасистолии, в том числе аллоритмии.

Влияние мельдония на течение раннего восстановительного периода после инфаркта миокарда с ХСН изучено в открытом рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте 45–75 лет [22]. Исследование выполняли через 3–4 недели после перенесенного

инфаркта миокарда с признаками у пациентов ХСН II–III функционального класса. После рандомизации на 2 группы пациентам первой группы (n=30) в дополнение к основной терапии назначали мельдоний в дозе 1000 мг в сутки внутривенно в течение 10–14 дней (в среднем 12,4±0,8 дня), пациенты второй группы получали основную терапию.

Результаты наблюдения показали, что в восстановительный период после инфаркта миокарда комбинированная терапия с мельдонием оказала положительное влияние, включающее уменьшение признаков (увеличение дистанции по результатам теста с 6-минутной ходьбой) и снижение функционального класса ХСН, снижение уровня NT-proBNP, частоты приступов стенокардии, а также эпизодов ишемии и аритмии на ЭКГ.

Одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ИБС является сахарный диабет. Характерные внутриклеточные метаболические нарушения при сахарном диабете утяжеляют течение стабильной стенокардии, усиливают эндотелиальную дисфункцию, активируют свободнорадикальное окисление, тем самым способствуя прогрессированию атеросклеротического поражения артерий и ишемии миокарда.

М.Е. Стаценко и соавт. выполнен цикл работ по изучению влияния мельдония (1000 мг в сутки в течение трех месяцев) в составе комплексной терапии у пациентов с ИБС и ХСН II–III функционального класса и сахарным диабетом 2-го типа в стадии субкомпенсации и компенсации [23, 24]. Авторы отметили преимущества применения мельдония по сравнению с контрольной группой в виде снижения уровня гликированного гемоглобина, уменьшения инсулинорезистентности и окислительного стресса, улучшения липидного профиля, улучшения качества жизни за счет уменьшения симптомов ХСН и повышения толерантности к физической нагрузке. По результатам эхокардиографического исследования выявлено улучшение диастолической функции и повышение общей сократительной функции миокарда ЛЖ [23].

При оценке влияния мельдония на симптомы автономной кардиальной нейропатии через 16 недель лечения отмечено, что уменьшилась вариабельность сердечного ритма (увеличение времени стандартного отклонения интер-

вала RR в течение 24 ч на 46% против 20% в группе сравнения), индекс сглаживания регуляторных систем – на 28% против 12% в группе сравнения (p<0,05). Результаты исследования показателей спектрального анализа сердечного ритма в обеих группах свидетельствовали о нарушении соотношения основных компонентов, среди которых на фоне лечения мельдонием достоверное воздействие выявлено на значение низкочастотного показателя (LF). В группе мельдония улучшились результаты адаптивной способности вегетативной регуляции к нагрузкам (ортостатический тест, проба Вальсальвы и т.п.) [24].

Уменьшение проявлений вегетативного дисбаланса относится к факторам вторичной профилактики осложнений при ИБС и сахарном диабете 2-го типа – снижение риска развития острого коронарного синдрома, аритмий сердца.

Исследованию влияния мельдония на состояние молодых людей с соматоформной вегетативной дисфункцией на фоне многофакторных наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) с пролапсом митрального клапана (ПМК) посвящено несколько исследований [25–28]. В течение десятилетнего периода накоплен опыт применения мельдония у лиц с ННСТ с результатами, указывающими на уменьшение вегетативного дисбаланса, улучшение качества жизни, гемодинамических характеристик, переносимости физических нагрузок и уменьшении частоты электрокардиографических признаков аритмий и метаболических нарушений.

Универсальные свойства оригинального Милдроната® обуславливают механизмы действия препарата в организме человека и вызывают антиангинальный, антиишемический и вазопротективный эффекты при ИБС с ХСН. Коррекция внутриклеточного метаболизма со снижением расхода кислорода обеспечивает процессы ишемического прекодиционирования и снижает риск ишемического повреждения миокарда, развития аритмий. Результаты выполненных исследований показали эффективность и безопасность применения Милдроната® при стабильной стенокардии, до и после хирургического восстановления коронарного кровотока, при ХСН, в восстановительный период после острого инфаркта миокарда. Дополнительные


свойства препарата (влияние на углеводный и липидный обмен), уменьшение вегетативного дисбаланса, выявленные в исследованиях, оказывают положительное влияние на результаты лечения пациентов с ИБС и коморбидным фоном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Электронный ресурс: <http://who.int>.
2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol.34. – P.2949–3003.
3. Opie L.H. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* / Ed. Zipes D., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E. – Pennsylvania, 2005. – P.457–490.
4. Sjakste N., Baumann L., Boucher J.L., et al. // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – Vol.94, N1. – P.46–50.
5. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., et al. // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol.113 (Pt.B). – P.771–780.
6. Дзерве В.Я. // *Фарматека.* – 2017. – №15 (348). – С.68–74.
7. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // *Sem. Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol.16, N3. – P.1–8.
8. Dzerve V. // *Medicina (Kaunas).* – 2011. – Vol.47, N10. – P.544–551.
9. Дзерве В. Результаты исследования MLSS II // *Квітень.* – 2010. – Vol.7. – P.236.
10. Артюшкова Е.В., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б. и др. // *Человек и его здоровье.* – 2010. – №32. – С.5–10.
11. Воронков Л.Г., Шкурат И.А., Луцак Е.А. // *Рац. фарм. кард.* – 2008. – №2. – С.38–40.
12. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. // *Рос. кардиол. ж-л.* – 2009. – №1 (75). – С.31–37.
13. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. // *Рац. фарм. кард.* – 2007. – №3. – С.10–14.
14. Wahre T., Yundestat A., Smith C., et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol.109. – P.1966–1972.
15. Masumoto A., Hirooka Y., Hironaga K., et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol.88. – P.1291–1294.
16. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Фролов А.А. // *Леч. врач.* – 2003. – №4. – P.23–28.
17. Калвиньш И.Я. // *Кардиоваскулярная тер. и проф.* – 2013. – №5. – С.87–90.
18. Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. // *Рос. кард. ж-л.* – 2007. – №4(66). – С.48–51.
19. Dzerve V., Matison D., Kukulis I., et al. p-FOX inhibition increases the exercise tolerance of patients with Peripheral Arterial Disease: the Mildronate study. // *Seminars in Cardiovascular medicine.* – 2011. – Vol.17. – P.3.
20. Гордеев И.Г., Люсов В.А., Бекчиц Е.А. и др. // *Рос. кард. ж-л.* – 2006. – №1 (57). – С.33–39.
21. Ильина Е.Е. Применение миокардиальных цитопротекторов у больных стабильной стенокардией в предоперационный и послеоперационный периоды коронарного шунтирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
22. Grigoryan S.V., Hazarapetyan L.G., Stepanyan A.A. // *Kardiologija.* – 2019. – Vol.59, N7. – P.26–30.
23. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. // *Тер. архив.* – 2014. – №8(4). – С.30–35.
24. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. // *Кардиология.* – 2017. – №57(4). – С.58–63.
25. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. // *Рос. кард. ж-л.* – 2009. – №3(77). – С.69–75.
26. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. – СПб, 2007. – 80 с.
27. Дубилей Г.С., Нечаева Г.И., Друк И.В. и др. // *Рос. кард. ж-л.* – 2011. – №3. – С.55–57.
28. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Рук-во для врачей. – М., 2009. – 714 с.
29. Трисветова Е.Л., Патурская О.А., Полянская А.В. и др. // *Мед. новости.* – 2016. – №2. – С.34–38.

Поступила 14.06.2019 г.

Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

М.Е. Стаценко , <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

С.В. Туркина, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Ю.Е. Лопушкова, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Введение. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) все чаще встречаются в клинической практике врача. Коморбидность ХСН и ХОБЛ способствует высокой смертности таких пациентов. Терапия, которая назначается пациентам с ХСН и ХОБЛ, не всегда может оказывать положительное влияние на состояние сосудов. В связи с этим исследователи стали обращать внимание на препараты, которые благоприятно действуют на сосуды, не ухудшая при этом течение ХСН и ХОБЛ. Одним из таких препаратов является мельдоний.

Цель исследования – изучить влияние мельдония в составе комплексной терапии на жесткость магистральных артерий и микроциркуляцию у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

Материалы и методы. В открытое рандомизированное исследование были включены 60 пациентов в возрасте 45–70 лет с ХСН II А стадии II–III функционального класса (клинические рекомендации РКО, ОССН, 2020) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD, 2021) вне обострения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – основная (n = 30) с ХСН и ХОБЛ – принимала в составе комплексной терапии мельдоний в дозировке 1000 мг/сут, 2-я группа – контрольная (n = 30) – находилась на терапии ХСН и ХОБЛ только базисными препаратами. Период наблюдения – 12 нед.

Результаты. После 12-недельной терапии с включением мельдония в комплексное лечение пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечено снижение ригидности магистральных артерий, улучшение регуляции и показателей микроциркуляции, увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа микроциркуляции.


Выводы. Установлено достоверное благоприятное действие комплексной терапии с включением мельдония на состояние магистральных артерий и микроциркуляцию у больных ХСН и ХОБЛ, что позволяет рекомендовать применение мельдония у такой категории пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, жесткость сосудов, микроциркуляция, мельдоний

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2022;16(16):70–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-70-78>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

Mikhail E. Statsenko , <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Yulia E. Lopushkova, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Introduction. Patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are increasingly found in the clinical practice. The comorbidity of CHF and COPD promotes high mortality in such patients. Therapy that is prescribed to patients with CHF and COPD may not always have a positive effect on the condition of blood vessels. In this regard, researchers began to pay attention to drugs that have a beneficial effect on blood vessels, without worsening the course of CHF and COPD, one of which is meldonium.

The purpose of the study. To study the effect of meldonium as part of complex therapy on arterial stiffness and microcirculation in patients with CHF and COPD.

Materials and methods. The open randomized study included 60 patients with CHF IIA stage, II–III functional class (clinical recommendations of RKO, OSSN 2020) and COPD of the I–III degree of airflow restriction (classification GOLD 2021) without exacerbation. The patients were divided into 2 groups: the 1st group – the main group (n = 30) with CHF and COPD, which was prescribed meldonium as part of complex therapy at a dosage of 1000 mg/day, the 2nd group – the control group (n = 30) was on therapy only with basic drugs of CHF and COPD. The observation period is 12 weeks.

Results. As a result of 12 weeks of therapy with the inclusion of meldonium in the complex therapy of patients with CHF and COPD, a decrease in the stiffness of the main arteries, an improvement in the regulation and parameters of microcirculation, an increase in the frequency of occurrence of the normocirculatory type of microcirculation were noted.

Conclusions. A significant useful effect of complex therapy with the inclusion of meldonium on the condition of arterial stiffness and microcirculation in patients with CHF and COPD has been established, which makes it possible to recommend the use of meldonium in this category of patients.

Keywords: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, arterial stiffness, microcirculation, meldonium

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-70-78>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) все чаще встречаются в клинической практике врача. Количество больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ с каждым годом увеличивается, что обуславливает высокую смертность этой категории коморбидных пациентов [1, 2].

По мнению ряда авторов, тяжелое клиническое состояние таких коморбидных пациентов и высокая смертность связаны с нарушениями функционирования сосудистого русла [3–8]. Как при ХСН, так и при ХОБЛ происходят изменения как в крупных сосудах, так и на уровне микроциркуляторного звена.

При ХСН и ХОБЛ повышение артериальной ригидности может быть представлено как системное проявление этих заболеваний и может выступать как один из механизмов взаимоотношения при этой коморбидности [9, 10]. При этом увеличение жесткости магистральных артерий с увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) > 10 м/с по магистральным артериям является независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений [11–13].

Изменение жесткости магистральных артерий приводит к нарушению соотношения между состоянием гладких мышц артериол, а также работы пре- и посткапиллярных сфинктеров микроциркуляторного русла. Сочетаясь с органическими нарушениями сосудистой стенки, подобные изменения приводят к расстройству микрогемодинамики в виде нарушения проницаемости капиллярной стенки. Наряду с изменениями микрогемодинамики, происходит нарушение трофики органов и тканей, нарастает гипоксия, накапливаются недоокисленные метаболиты [14].

Наличие сопутствующей ХОБЛ у пациента приводит к выделению в кровотоки большого количества провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8 и т. д.), что способствует развитию бронхиальной обструкции,

гиперсекреции слизи, гипоксемии и прогрессированию дыхательной недостаточности, что усугубляет течение ХСН [15].

По мнению ряда авторов, в основе нарушений макроциркуляторного русла и микроциркуляторного звена лежит эндотелиальная дисфункция, которая начинает формироваться еще до выраженных клинических проявлений [14, 16–21].

Терапия, назначаемая пациентам с ХСН и сопутствующей ХОБЛ, не всегда может оказывать положительное влияние на состояние сосудов. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторы, составляющие базисную терапию пациентов с ХСН ишемического генеза, в ряде случаев могут ухудшить течение ХОБЛ: увеличивается одышка, повышается риск развития кашля, учащаются приступы бронхообструкции. В свою очередь, использование β_2 -агонистов и глюкокортикоидов – препаратов, назначаемых при ХОБЛ, – также может неблагоприятно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии, повышая риск развития аритмий, артериальной гипертензии [17]. Встает вопрос о назначении лекарственных средств, которые могли бы нивелировать сосудистые события, не ухудшая течение как ХСН, так и ХОБЛ.

Одним из таких препаратов является мeldonий (оригинальный препарат Милдронат®, «Гриндекс», Латвия). Мeldonий – цитопротектор, антигипоксикант, антиоксидант, обеспечивает защиту и энергосбережение клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мeldonий хорошо зарекомендовал себя в лечении пациентов с ХСН, сопутствующей ишемической болезни сердца [22–27].

Полученные данные свидетельствуют о том, что мeldonий может действовать на уровне эндотелия сосудов, приводя к улучшению гемодинамики, уменьшению вазоспазма у пациентов с ХСН [28]. Однако данных об изучении действия мeldonия на жесткость сосудистой стенки и микроциркуляцию (МКЦ) у пациентов с ХСН и ХОБЛ в доступной нам литературе мы не нашли, что послужило целью нашего исследования.

Цель исследования – изучить влияние мeldonия в составе комплексной терапии на жесткость магистральных артерий и МКЦ у больных ХСН и ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое рандомизированное исследование было включено 60 пациентов в возрасте 45–70 лет с ХСН II А стадии II–III функционального класса (клинические рекомендации Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности, 2020) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ), 2021) вне обострения. У всех пациентов в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда давностью от 1 года до 5 лет. Исследование было одобрено региональным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета, протокол № 193-2014.

Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – основная (n = 30 пациентов) с ХСН и ХОБЛ – получала в составе комплексной терапии мельдоний (Милдронат®, «Гриндекс», Латвия) в дозировке 1000 мг/сут, 2-я группа – контрольная (n = 30 пациентов) – находилась только на терапии базисными препаратами ХСН и ХОБЛ. Пациенты находились под наблюдением в течение 12 нед. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*. Пациенты были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, степени тяжести ХСН и ХОБЛ, а также по дозам принимаемых препаратов от ХСН (эналаприл 5,0–20 мг, бисопролол 5–10 мг, торасемид 2,5–10 мг, спиронолактон 25–50 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг) и ХОБЛ (олодатерола гидрохлорид / тиотропия бромид (2,5/2,5 мкг/сут) или тиотропия бромид (0,0225 мг/сут).

В начале исследования и через 12 нед. терапии изучали жесткость сосудов с помощью расчета СРПВ по сосудам эластического (Сэ) и мышечного (См) типа. Для оценки ригидности магистральных артерий использовали сфигмографическую приставку АПК «Поли-Спектр-8/Е». Учитывался процент частоты встречаемости пациентов с показателем СРПВ Сэ и СРПВ См > 10 м/с. Эндотелий-зависимую вазодилатацию оценивали с помощью анализа изменений СРПВ См на фоне пробы с реактивной гиперемией. Нормой считалось снижение СРПВ См после окклюзионной пробы не менее 20% от исходного. Парадоксальной реакцией считалось увеличение СРПВ См после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин, в сравнении с СРПВ См в состоянии покоя [29, 30].

Состояние МКЦ изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (Россия). Оценивали регуляцию микрокровотока и показатели МКЦ с учетом общепринятых рекомендаций [31, 32].

При анализе регуляции микрокровотока учитывались следующие показатели: процент частоты встречаемости показателя МКЦ и резервного кровотока крови (РКК) в пределах нормы, процент устойчивости регуляции микрокровотока, процент активности микрокровотока в пределах нормы, проценты активности эндотелиального компонента в регуляции МКЦ (снижение активности, пределы нормы, повышение активности), проценты актив-

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов (Me [Q₂₅; Q₇₅])

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Параметры	1-я группа (основная)	2-я группа (контрольная)	p
Количество пациентов, n	30	30	> 0,05
Женщины, n (%)	7 (23,4%)	4 (18,3%)	> 0,05
Мужчины, n (%)	23 (76,6%)	26 (86,7%)	> 0,05
Возраст, лет	63,5 [61,0; 68,0]	65,0 [62,0; 67,0]	> 0,05
АГ, %	100	100	> 0,05
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	130 [120; 140]	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	80 [75; 80]	80 [75; 80]	> 0,05
ЧСС, уд/мин	64,5 [60; 72]	70,0 [63; 73]	> 0,05
Длительность ХСН, лет	2 [2; 3]	2 [2; 3]	> 0,05
Длительность ХОБЛ, лет	6 [4; 9]	5 [4; 8]	> 0,05
ФК ХСН	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	> 0,05
ИКЧ, пачка/лет	30,0 [15; 40]	30,0 [15; 40]	> 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65 [57; 69]	66,5 [62; 69]	> 0,05
ОФВ ₁ , %	48,5 [37,0; 60,0]	54,0 [41,0; 68,0]	> 0,05

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ИКЧ – индекс курящего человека; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Тиффно, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ности нейрогенного компонента в регуляции МКЦ (снижение активности, пределы нормы, повышение активности), процент частоты встречаемости нормального венозного оттока и потребления кислорода тканями в пределах нормы, проценты частоты встречаемости нарушений регуляции МКЦ при проведении дыхательной пробы (снижение и повышение активности, отсутствие изменений).

Изучали следующие параметры МКЦ: коэффициент вариации (K_v), среднюю величину перфузии в микроциркуляторном русле на исследуемом участке за определенный промежуток времени (M), оценивали вклад нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), эндотелиального (Аэ) и дыхательного (Ад) компонентов тонуса микрососудов [31, 32].

Для анализа ритмических компонентов нейрогенных, миогенных, эндотелиальных, дыхательного ритма использовали соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к среднеквадратическому отклонению (СКО): Ан/СКО, Ам/СКО, Аэ/СКО, Ад/СКО, что позволяло исключить действие нестандартных условий проведения исследований ввиду того, что средняя модуляция кровотока (СКО) и увеличение или уменьшение амплитуды происходит однонаправлено [32]. Для оценки резервных возможностей МКЦ с анализом РКК проводили окклюзионную пробу. Артериоловеноулярный рефлекс характеризовали при помощи проведения дыхательной пробы (индекс дыхательной пробы – ИДП).

- **Таблица 2.** Показатели эластичности магистральных артерий включенных пациентов на фоне терапии (Me [Q₂₅; Q₇₅])
- **Table 2.** Indicators of elasticity of the main arteries of the included patients on the background of therapy (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Параметры	1-я группа (основная)		Δ %	2-я группа (контрольная)		Δ %
	Исходно	Через 12 недель		Исходно	Через 12 недель	
СРПВ Сэ, м/с	8,8 [8,2; 11,4]	8,4* [7,7; 9,4]	-4,5	10,1 [9,2; 11,0]	10,0 [9,1; 10,9]	-0,9
СРПВ См, м/с	9,8 [8,2; 11,4]	8,5* [7,1; 9,1]	-13,2 [#]	9,4 [8,7; 10,7]	9,3 [8,6; 10,6]	-1,0
См/Сэ, у.е.	0,95 [0,9; 1,1]	0,96 [0,8; 1,1]	1,0	0,91 [0,8; 0,9]	0,90 [0,8; 0,9]	-1,0
Парадоксальные реакции, %	16,6	13,3	-3,3	23,3	23,3	0
СРПВ Сэ > 10 м/с, %	43,3	20,0*	-23,3 [#]	53,3	50,0	-3,3
СРПВ См > 10 м/с, %	46,6	10,0*	-36,6 [#]	33,3	33,3	0

Примечание. СРПВ Сэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, СРПВ См – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа.
* Достоверные различия на фоне лечения внутри групп. [#] Достоверные различия на фоне лечения между группами.

Эндотелиальная функция микрососудистого русла анализировалась с помощью показателя, характеризующего эндотелий-зависимую вазодилатацию, расчетного эндотелий-зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ). ЭЗКТ зависит от уровня среднего артериального давления, среднего уровня перфузии, СКО и амплитуды эндотелиальных колебаний. На основании показателя МКЦ на исходной ЛДФ-грамме и РКК при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип МКЦ. Были выделены типы МКЦ: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический [31].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде Me [Q₂₅; Q₇₅], где Me – медиана, [Q₂₅; Q₇₅] – 25-й и 75-й процентиля соответственно. Для оценки качественных показателей использовался точный метод Фишера. Сравнение данных двух независимых выборок по количественному показателю изучали с помощью критерия Манна – Уитни, при анализе результатов до и после лечения в каждой группе использовался критерий Уилкоксона. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечена положительная динамика со стороны эластичности магистральных артерий у больных ХСН и ХОБЛ, принимавших мельдоний в дополнение к базисной терапии. СРПВ Сэ снизилась на 4,5%, СРПВ См – на 13,2% через 12 нед. лечения; $p < 0,05$ (табл. 2). В группе пациентов, принимавших препараты только базисной терапии ХСН и ХОБЛ, СРПВ Сэ снизился на 0,9%, а СРПВ См – на 1,0%. Разница между группами по показателю СРПВ См статистически значима.

Количество парадоксальных реакций при проведении окклюзионной пробы у пациентов основной группы уменьшилось, однако значения не достигли критериев достоверности. В группе контроля количество парадоксальных реакций не изменилось.

Обращает на себя внимание, что через 12 нед. терапии в основной группе пациентов статистически значимо снизился процент частоты встречаемости СРПВ Сэ > 10 м/с (с 43,3 до 20,0%) и СРПВ См > 10 м/с (с 46,6 до 10,0%). В группе контроля значимых изменений не отмечено (СРПВ Сэ 53,3% исходно против 50,0% после лечения, СРПВ См – 33,3% до и после лечения). Разница между группами по показателям СРПВ > 10 м/с достоверна (табл. 2).

Снижение ригидности магистральных артерий привело к благоприятным изменениям и в микроциркуляторном звене, так как сосудистый тонус является одним из пассивных факторов, влияющих на МКЦ [32, 33].

При оценке влияния мельдония в составе 12-недельной комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ на регуляцию микроциркуляторного кровотока и параметры МКЦ установлен благоприятный эффект в виде достоверного прироста процента частоты встречаемости показателя РКК в пределах нормы в основной группе пациентов. Процент РКК в пределах нормы увеличился через 12 нед. терапии на 53,3% (16,7% исходно против 70% на фоне терапии), в сравнении с группой контроля, где прирост процента РКК в пределах нормы не достиг критериев значимости и увеличился только на 2,3% (34,3% исходно против 36,6% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Кроме того, выявлено достоверное увеличение показателя МКЦ – РКК в группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, – на 13,5%, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами, где показатель РКК увеличился на 0,1%; $p > 0,005$. Разница между группами статистически значима.

Частота встречаемости сниженной активности эндотелиального компонента при оценке регуляции МКЦ в группе пациентов, принимавших в течение 12 нед. мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ, уменьшилась с 42,1 до 26,7% (Δ % – 15,4%), тогда как в группе базисной терапии – на 2,9% (29,5% исходно против 26,6% через 12 нед.; $p > 0,05$). Разница между

группами по конечным точкам достоверна. На этом фоне в основной группе пациентов отмечалось достоверное снижение показателя ЭЗКТ на 30,2%, в сравнении с группой контроля, где ЭЗКТ увеличился на 6,5% ($p > 0,05$). Разница между группами статистически значима. При этом у пациентов 1-й группы отмечалось увеличение показателя Аэ/СКО на 27,2%, в сравнении со 2-й группой, где показатель Аэ/СКО снизился на 7,6% ($p > 0,05$). Разница между группами достоверна.

Установлено достоверное снижение показателей МКЦ: Ад на 6,4% и ИДП на 47,3% в основной группе пациентов, в сравнении с группой контроля, где Ад увеличился на 3,3% ($p > 0,005$), а ИДП повысился на 23,8% ($p > 0,005$). По параметру ИДП разница между группами статистически значима.

Также при оценке регуляции МКЦ выявлено статистически значимое снижение процента нарушений венозного оттока на 27,0% (87,0% исходно против 60,0% на фоне терапии) в основной группе пациентов, в сравнении с группой контроля, где значения не достигли критериев достоверности и прирост составил 0,6% (29,4% исходно против 30,0% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Обращает на себя внимание, что при анализе регуляции МКЦ в основной группе пациентов через 12 нед. терапии отмечалось улучшение потребления кислорода тканями (29,0% исходно против 30% на фоне терапии), в отличие от группы контроля, где через 12 нед. потребление кислорода тканями снизилось (32,4% исходно против 20% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима.

При анализе типов МКЦ выявлено статистически значимое уменьшение патологических типов МКЦ (спастический и гиперемический типы) и достоверное увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа на 26,7% в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ, принимавших мельдоний в течение 12 нед. в составе комбинированной терапии (40,0% исходно против 66,7% на фоне терапии). Отмеченные изменения обусловлены статистически значимым снижением процента встречаемости гиперемического типа МКЦ. В группе контроля достоверных изменений не наблюдалось, частота встречаемости нормоциркуляторного типа увеличилась на 6,6% от исходного (50,0% исходно против 56,6% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Данные представлены в *табл. 3*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного нами исследования по оценке влияния 12-недельного приема мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ на состояние магистральных артерий и МКЦ-русла было отмечено достоверное снижение СРПВ Сэ и СРПВ См, в сравнении с пациентами, которые продолжали прием базисных препаратов при данных заболеваниях. Отмеченный эффект клинически значим для пациентов как с ХСН, так и с ХОБЛ. Известно, что повышенная жесткость магистральных артерий приводит к увеличению сосудистого тонуса, повышению артериального давления, увеличению нагрузки на сердце, фиброзу миокарда, гипертрофии левого желудочка и прогрессированию ХСН [34–36].

В свою очередь, увеличение жесткости сосудов при ХОБЛ также способствует увеличению нагрузки на сердце, развитию диастолической и систолической дисфункции. Чем больше жесткость магистральных артерий при ХОБЛ, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них [3, 37–40].

Отмеченный нами в ходе проведенного исследования эффект мельдония на жесткость сосудистой стенки, возможно, обусловлен присущим препарату благоприятным действием на эндотелиальную выстилку сосудистого русла [28, 41–43].

Мельдоний способствует обратимому ингибированию γ -бутиробетаина (ГББ) – последнего фермента в цепочке биосинтеза карнитина, участвующего в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии клеток для образования аденозинтрифосфата, в том числе эндотелиальных. Снижение карнитина способствует резкому росту уровня ГББ. Родство строения ГББ и ацетилхолина опосредует активацию ацетилхолиновых рецепторов при повышении ГББ в плазме, в том числе в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов с последующей индукцией биосинтеза оксида азота, который способствует вазодилатации сосудистого русла и, возможно, снижению ригидности магистральных артерий [24, 28, 42, 44]. Обращает на себя внимание статистически значимое снижение СРПВ См в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, чего не наблюдалось в группе пациентов, получавших только базисную терапию. Разница между группами в нашем исследовании была статистически значима. Вероятно,

● **Таблица 3.** Типы микроциркуляции на фоне терапии (Ме [Q_{25} ; Q_{75}])

● **Table 3.** Types of MCC on the background of therapy (Me [Q_{25} ; Q_{75}])

Тип микроциркуляции	1-я группа (основная)		Δ %	2-я группа (контрольная)		Δ %
	Исходно	Через 12 недель		Исходно	Через 12 недель	
Гиперемический, %	43,4	23,3*	-20,1*	26,7	23,4	-3,3
Спастический, %	16,6	10,0	-6,6	23,3	20,0	-3,3
Патологические, %	60,0	33,3*	-26,7*	50,0	43,4	-6,6
Нормоциркуляторный, %	40,0	66,7*	26,7*	50,0	56,6	6,6

* Достоверные различия на фоне лечения внутри групп. * Достоверные различия на фоне лечения между группами.

данный эффект связан именно с тем, что сосуды мышечного типа могут изменять свой тонус в зависимости от факторов регуляции, одним из которых является эндотелиальный компонент [45]. Возможно, благоприятное действие мельдония на эндотелий сосудов мышечного типа способствовало снижению ригидности сосудов, а это, в свою очередь, привело к уменьшению частоты встречаемости СРПВ Сэ и СРПВ См > 10 м/с, известного как фактор сердечно-сосудистого риска [11–13].

Можно предположить, что благоприятный эффект мельдония на состояние магистральных артерий и МКЦ в первую очередь обусловлен улучшением функционирования эндотелиальной выстилки сосудов за счет увеличения выделения в кровоток оксида азота, являющегося ключевым регулятором микрососудистого кровотока и снижения эндотелина 1 [28, 41–43]. В нашем исследовании данный эффект подтверждался достоверным уменьшением частоты встречаемости процента сниженного эндотелиального компонента регуляции МКЦ, а также статистически значимым уменьшением показателя ЭЗКТ и увеличением параметра Аэ/СКО, что может свидетельствовать об уменьшении спазма артериол [46].

Также в основной группе пациентов выявлено закономерное статистически значимое повышение РКК и достоверное увеличение частоты встречаемости процента РКК в пределах нормы при анализе регуляции МКЦ. Подобный благоприятный эффект мельдония свидетельствует об увеличении уровня перфузии, снижении застоя крови в венулах, улучшении эффективности микрокровотока, повышении резервных возможностей кровотока [32, 33, 47]. При этом в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний, отмечалось достоверное снижение показателей Ад и ИДП, что свидетельствует о снижении респираторной флуктуации, улучшении оттока крови из микроциркуляторного звена и уменьшении венозного застоя [48].

Кроме того, отмечался достоверный прирост частоты встречаемости нормальных показателей венозного оттока. Уменьшение венозного застоя, вероятно, влечет за собой снижение гипоксии органов и тканей. Помимо этого, положительная динамика показателя РКК в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, свидетельствует об улучшении перфузии тканей, что также способствует уменьшению выраженности гипоксии. Данный эффект подтверждался в нашем исследовании и достоверным приростом процента потребления кислорода тканями.

За счет нормализации регуляции микрокровотока и улучшения показателей МКЦ в основной группе пациентов достоверно увеличилась частота встречаемости нормоциркуляторного типа МКЦ, и статистически значимо реже встречались патологические типы, что является клинически значимым эффектом у такой категории пациентов. Обращает на себя внимание достоверное снижение частоты встречаемости гиперемического типа МКЦ на фоне терапии больных ХСН и ХОБЛ с включением мельдония. Известно, что гиперемический тип МКЦ включает в себя сниженные показатели перфузии МКЦ и досто-

верно высокие значения Ад и ИДП, что приводит к застою крови в микроциркуляторном русле и нарушению венозного оттока крови из МКЦ. Возникая на фоне воспалительных явлений в сосудах (а ХСН и ХОБЛ являются классическими хроническими воспалительными заболеваниями, проявляющимися на уровне сосудов), гиперемический тип МКЦ включает в себя изменения сосудистой стенки в виде воспалительной инфильтрации интимы сосудов, гиперплазии эндотелия, сужения просвета сосудов, при этом нарушается артериоло-венулярное функционирование микроциркуляторного русла [11, 31, 49–53]. Возможно, статистически значимое снижение частоты встречаемости патологического гиперемического типа МКЦ обусловлено именно благоприятным действием мельдония на эндотелиальную функцию сосудов. Выделение оксида азота эндотелием сосудов при приеме мельдония у больных ХСН и ХОБЛ, вероятно, провоцирует приток противовоспалительных клеток, улучшается МКЦ, восстанавливается РКК. Благоприятные изменения в эндотелии артериол способствуют снижению их ригидности, в особенности в сосудах мышечного типа. За счет снижения ригидности артериол (пассивного фактора, влияющего на МКЦ) уменьшаются респираторные флуктуации в виде снижения ИДП и Ад, что приводит к уменьшению венозного застоя, улучшению оттока крови из микроциркуляторного русла и улучшению потребления кислорода тканями.

В настоящее время признано, что патофизиология сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в основном обусловлена нарушением МКЦ миокарда [6], являясь важными целями лечения. Более того, новая парадигма сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у коморбидных пациентов предусматривает сопутствующие заболевания как факторы, которые вызывают дисфункцию и ремоделирование миокарда посредством коронарного микрососудистого эндотелиального воспаления [6]. Хроническое воспаление при ХОБЛ является как преморбидным признаком ХСН с сохраненной фракцией выброса [54], так и фактором смертности от нее [55]. Поэтому полученные нами данные о положительном влиянии 12-недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии больных ХСН и ХОБЛ на регуляцию микрокровотока и показатели МКЦ имеют важное клиническое значение для этой категории коморбидных пациентов.

Клиническое значение коррекции нарушений МКЦ мельдонием при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ выражается в возможности улучшения клинического течения ХСН, улучшении функции внешнего дыхания, повышении качества жизни пациентов как с ХОБЛ, так и с ХСН, как это было показано ранее [22, 28, 41, 56, 57].

Кроме того, благоприятный эффект мельдония на состояние магистральных сосудов и МКЦ у этой категории коморбидных пациентов может быть опосредован его антиоксидантными эффектами. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса [58, 59], сводя

к минимуму образование пероксинитритов, которые ухудшают эндотелиальную дисфункцию [60]. Мельдоний может нивелировать последствия нежелательного накопления жирных кислот в клетке (что приводит к формированию эффекта липотоксичности), снижая маркеры апоптоза и некроза и повышая антиоксидантную защиту [61], являясь наднозологическим препаратом [62] в борьбе с липотоксичностью [63].

Таким образом, использование мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ открывает новые возможности для дополнительного положительного влияния на состояние макро- и микрососудистого русла, благоприятно воздействуя на клиническое состояние этой категории коморбидных пациентов.

Выводы

1. У пациентов с ХСН и ХОБЛ, получавших мельдоний в дозе 1000 мг/сут в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ, отмечалось достоверное снижение СРПВ по сосудам эластического и мышечного типа. Выявлена статистически значимая разница по снижению СРПВ См, достоверно уменьшалась частота встречаемости

СРПВ > 10 м/с, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами при ХСН и ХОБЛ.

2. У больных ХСН и ХОБЛ, получавших в составе комплексной терапии мельдоний 1000 мг/сут, выявлено достоверное улучшение регуляции и показателей микрокровотока, свидетельствующие об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции сосудов, нормализации РКК, улучшении оттока крови из венозного звена и снижении нарушений венозного оттока; увеличение потребления кислорода тканями, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами.
3. У пациентов с ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа МКЦ за счет статистически значимого снижения патологического гиперемического типа МКЦ, в сравнении с группой пациентов, принимавших только базисную терапию.



Поступила / Received 15.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2022

Принята в печать / Accepted 30.08.2022

Список литературы / References

1. Малавин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В., Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Бойцов С.А. и др. *Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью: национальные клинические рекомендации*. М.; 2018. 61 с. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ%20и%20ХОСН%20рекомендации%20проект.pdf>. Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V., Arutyunov G.P., Babak S.L., Boitsov S.A. et al. *Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: national clinical guidelines*. Moscow; 2018. 61 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ%20и%20ХОСН%20рекомендации%20проект.pdf>.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. *Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
3. Roeder M., Sievi N.A., Kohlbrenner D., Clarenbach C.F., Kohler M. Arterial Stiffness Increases Over Time in Relation to Lung Diffusion Capacity: A Longitudinal Observation Study in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:177–187. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234882>.
4. Vaes A.W., Spruit M.A., Van Keer K., Barbosa-Breda J., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. et al. Structural analysis of retinal blood vessels in patients with COPD during a pulmonary rehabilitation program. *Sci Rep*. 2020;10(1):31. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56997-5>.
5. Tudor R.M., Cool C.D. Pulmonary Arteries and Microcirculation in COPD With Pulmonary Hypertension: Bystander or Culprit? *Chest*. 2019;156(1):4–6. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.100>.
6. Miličić D., Jakuš N., Fabijanović D. Microcirculation and Heart Failure. *Curr Pharm Des*. 2018;24(25):2954–2959. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180625143232>.
7. Gutterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O., Durand M.J., Freed J.K., Ait-Aissa K., Beyer A.M. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res*. 2016;118(1):157–172. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305364>.
8. Hueper K., Vogel-Claussen J., Parikh M.A., Austin J.H., Bluemke D.A., Carr J. et al. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):570–580. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-21200C>.
9. Драпкина О.М., Дадаева В.А. Жесткость сосудистой стенки при хронической сердечной недостаточности. *Клинический*. 2013;7(3-4):27–33. Режим доступа: <https://klinistsist.abvpress.ru/Klin/article/view/7/0>.
10. Drapkina O.M., Dadaeva V.A. Arterial stiffness in chronic heart failure. *Klinistsist*. 2013;7(3-4):27–33. (In Russ.) Available at: <https://klinistsist.abvpress.ru/Klin/article/view/7/0>.
11. Crim C., Brook R., Anderson J., Kilbride S. Pulse wave velocity (PWV) in patients with moderate COPD and cardiovascular risk: The effect of an inhaled long-acting β_2 -agonist/corticosteroid (SUMMIT). *Eur Resp J*. 2016;48:OA3312. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA3312>.
12. Almagro P., Acosta E., Navarro A., Murillo M.F., Valdivielso S., de la Sierra A. Study of arterial stiffness in patients with an acute coronary event and chronic obstructive pulmonary disease confirmed by spirometry. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019;219(5):251–255. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.08.007>.
13. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э. и др. *Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>.
14. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Мильягин В.А., Олейников В.Э. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(2):4–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>.
15. Laurent S., Marais L., Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):669–679. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.039>.
16. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д. и др. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):162–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>.
17. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д. et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2017;16(1):162–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>.
18. Даниленко С.А., Ландышев Ю.С. Микрогемодинамические нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;9(1):38–41. Режим доступа: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/589/484>. Danilenko S.A., Landyshev Yu.S. Microhemodynamic disorders in bronchial mucosa in patients with COPD. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2010;1(33):38–41. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/589/484>.
19. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.В. (ред.). *Терапевтические аспекты кардиологической практики*. М.: Российское кардиологическое общество; 2020. Т. 1, 212 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/documents/Book_02_noprint.pdf. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.V. (eds.). *Therapeutic aspects of cardiology practice*. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2020. Vol. 1, 212 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/documents/Book_02_noprint.pdf.

17. Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? *PMЖ*. 2018;10(1):36–39. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Serdechno-sosudistaya_patologiya_ubolnyh_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih_kak_my_lechim.
- Ovcharenko S.I. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat it? *RMJ*. 2018;10(1):36–39. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Serdechno-sosudistaya_patologiya_ubolnyh_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih_kak_my_lechim.
18. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248:97–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>.
19. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22–96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>.
20. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S. et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):357–418. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011833>.
21. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;(4):11–15. Режим доступа: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/168>.
- Akhmineeva A.K., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P. Pathogenetic features of endothelial dysfunction at respiratory-cardiac comorbidity. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(4):11–15. (In Russ.) Available at: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/168>.
22. Dzerve V.A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>.
23. Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме. *Ліки України*. 2012;(1):48–53. Режим доступа: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
- Belovol A.N., Knyazkova I.I. Therapeutic potential of meldonium in acute coronary syndrome. *Faces of Ukraine*. 2012;(1):48–53. (In Russ.) Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
24. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021;(14):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(14):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
25. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль рFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):54–59. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Role of pFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
26. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология*. 2017;57(4):58–63. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Effektivnost-kratkosrochnoi-terapii-meldoniem-u-bolnyh-s-hronicheskoi-serdechnoi-neredostatochnostu-ishemicheskoi-etologii-i-saharnym-diabetom-2-go-tip.html>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Shilina N.N. Efficiency of short-term therapy with meldonium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya*. 2017;57(4):58–63. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Effektivnost-kratkosrochnoi-terapii-meldoniem-u-bolnyh-s-hronicheskoi-serdechnoi-neredostatochnostu-ishemicheskoi-etologii-i-saharnym-diabetom-2-go-tip.html>.
27. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека*. 2017;(6):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Possibilities of medical correction of secondary mitochondrial dysfunction in patients with coronary heart disease and comorbid pathology. *Farmateka*. 2017;(6):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
28. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. Милдронат в кардиологии. *Обзор исследований*. Рига: Гриндекс; 2013. 76 с. Режим доступа https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf.
- Dzerve V.Ya., Kalvinsh I.Ya. *Mildronat in cardiology. Research review*. Riga: Grindeks; 2013. 76 p. (In Russ.) Available at: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf.
29. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*. 2005;6(1):16–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25330913>.
- Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L., Ivanenko V.V., Lopatin Yu.M. Pulse wave propagation velocity in the assessment of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2005;6(1):16–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25330913>.
30. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М., Илюхина М.В., Иваненко В.В., Атаманчук Н.М., Калганова Е.Л. и др. Метод определения эндотелий-зависимой вазодилатации артерий путем оценки изменений скорости распространения пульсовой волны на фоне реактивной гиперемии. Патент RU 2265391, МПК А61В 5/02. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2265391>.
- Ilyukhin O.V., Lopatin Yu.M., Ilyukhina M.V., Ivanenko V.V., Atamanchuk N.M., Kalganova E.L. et al. *Method for determining endothelium-dependent vasodilation of arteries by assessing changes in the pulse wave propagation velocity against the background of reactive hyperemia*. Patent RU 2265391, IPC A61B 5/02. (In Russ.) Available at: <https://www.freepatent.ru/patents/2265391>.
31. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. (ред.). *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*. М.: Медицина; 2005. 256 с.
- Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation*. Moscow: Meditsina; 2005. 256 p. (In Russ.)
32. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. М.; 2012. 32 с. Режим доступа: <http://angiologia.ru/specialist/cathedra/recommendations/2012/001.pdf>.
- Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. *Laser Doppler flowmetry in the assessment of the state and disorders of blood microcirculation*. Moscow; 2005. 32 p. (In Russ.) Available at: <http://angiologia.ru/specialist/cathedra/recommendations/2012/001.pdf>.
33. Терехин С.С., Тихомирова И.А. Оценка микроциркуляции у лиц с разным уровнем резерва кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии и витальной биомикроскопии. *Ярославский педагогический вестник (Естественные науки)*. 2012;3(3):140–144. Режим доступа: http://vestnik.yspu.org/releases/2012_3e/25.pdf.
- Terekhin S.S., Tikhomirova I.A. Method of Laser Doppler Flowmetry and Vital Biomicroscopy to Estimate Microcirculation in Persons with Different Blood Flow Reserve. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin (Natural Sciences)*. 2012;3(3):140–144. (In Russ.) Available at: http://vestnik.yspu.org/releases/2012_3e/25.pdf.
34. Feola M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review. *J Geriatr Cardiol*. 2021;18(2):135–140. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.02.004>.
35. Feola M., Testa M., Ferreri C., Rosso G., Rossi A., Ruocco G. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients in Comparison with Healthy Subjects and Patients with Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med*. 2019;8(10):1721. <https://doi.org/10.3390/jcm8101721>.
36. Takagi K., Ishihara S., Kenji N., Iha H., Kobayashi N., Ito Y. et al. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study. *J Cardiol*. 2020;76(2):171–176. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.02.013>.
37. Almagro P., Boixeda R., Diez-Manglano J., Gómez-Antúnez M., López-García F., Recio J. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:755–764. <https://doi.org/10.2147/COPD.S238214>.
38. Szucs B., Szucs C., Petrekanits M., Varga J.T. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4329. <https://doi.org/10.3390/ijms20184329>.
39. Кароли Н.А., Долишная Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2012;(9):38–42.
- Karoli N.A., Dolishnaya G.R., Rebrov A.P. Arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;(9):38–42. (In Russ.)
40. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ. *Пульмонология*. 2011;(4):109–117. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/367/364>.
- Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in COPD patients. *Pulmonologiya*. 2011;(4):109–117. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/367/364>.
41. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косивцова М.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2022;(6):13–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Kosivtsova M.A. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(6):13–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.
42. Хейло Т.С., Данилгорская Ю.А., Назаренко Г.Б., Мартынов А.И. Оценка влияния 6-недельной терапии мельдонием (Милдронат®) на показатели бульбарной капилляроскопии у пациентки с хронической ишемической болезнью сердца и головного мозга. *Терапия*. 2020;(3):105–110. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>.
- Keylo T.S., Danilogorskaya Yu.A., Nazarenko G.B. Estimation of the influence of 6 week therapy by meldonium (Mildronat®) at bulbar capillaroscopy indexes in chronic ischemic heart and brain disease female patient. *Therapy*. 2020;(3):105–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>.

43. Туркина С.В., Стаценко М.Е. Метаболическая кардиопротекция мeldonием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечащий врач*. 2012;(7):62–65. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/07/15435475>.
Turkina S.V., Statsenko M.E. Metabolic cardiac protection with Meldonium under ischemic heart disease: results and prospects. *Lechaschi Vrach*. 2012;(7):62–65. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/07/15435475>.
44. Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Скотников А.С., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Эффективность применения мeldonия у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2017;(12):118–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>.
Gorokhovskaya G.N., Yun V.L., Skotnikov A.S., Martynov A.I., Maychuk E.Yu. Effectiveness of meldonium in chronic heart failure patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(12):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>.
45. Куликов В.П. Основы сосудистой гемодинамики. Лекция (тезисы). *Алтайский медицинский институт последипломного образования*. Режим доступа: <https://amipdo.ru/uploads/20122017-1.pdf>.
Kulikov V.P. Fundamentals of vascular hemodynamics. Lecture (abstracts). *Altai Medical Institute of Postgraduate Education*. (In Russ.) Available at: <https://amipdo.ru/uploads/20122017-1.pdf>.
46. Лобов Г.И., Гурков А.С. Регуляция микроциркуляторного кровотока в кисти у пациентов с радиоцефалической артериовенозной fistulой для гемодиализа. *Вестник науки Сибири*. 2014;(14):291–296. Режим доступа: <http://sjs2.tpu.ru/journal/article/view/1139>.
Lobov G.I., Gurkov A.S. Regulation of microcirculatory blood flow in the hand in patients with radiocephalic arteriovenous fistula for hemodialysis. *Siberian Journal of Science*. 2014;(14):291–296. (In Russ.) Available at: <http://sjs2.tpu.ru/journal/article/view/1139>.
47. Клиникова А.С., Каменская О.В., Булатецкая Л.М., Левичева Е.Н., Карпенко А.А., Зейдлитс Г.А. Резервные возможности периферического микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(5):34–38. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2012/5/031996-6385201257>.
Klinkova A.S., Kamenskaia O.V., Bulatetskaya L.M., Levicheva E.N., Karpenko A.A., Zeydlits G.A. Reserve possibilities of peripheral microcirculatory blood flow in patients with chronic lower limb ischemia. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2012;5(5):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2012/5/031996-6385201257>.
48. Ослякова А.О., Бубнов А.Ю., Тихомирова И.А. Оценка резервных возможностей системы микроциркуляции в условиях гипоксии. *Ярославский педагогический вестник (Естественные науки)*. 2011;2(3):99–105. Режим доступа: http://vestnik.yspu.org/releases/2011_2e/21.pdf.
Oslyakova A.O., Bubnov A.Yu., Tikhomirova I.A. Assessment of the reserve capabilities of the microcirculation system in hypoxia. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin (Natural Sciences)*. 2011;2(3):99–105. (In Russ.) Available at: http://vestnik.yspu.org/releases/2011_2e/21.pdf.
49. Долганова Т.И., Шудло Н.А., Шихалева Н.Г., Костин В.В. Морфофизиологические характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018;17(4):24–32. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>.
Dolganova T.I., Shchudlo N.A., Shihaleva N.G., Kostin V.V. Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren's contracture. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2018;17(4):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>.
50. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В. Изучение жесткости магистральных артерий и уровня С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2019;1(27):107–111. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>.
Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V. Study of arterial stiffness and C-reactive protein level in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2019;1(27):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>.
51. De Miguel Díez J., Chancafe Morgan J., Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305–312. <https://doi.org/10.2147/COPD.S31236>.
52. Phillips D.B., Steinback C.D., Collins S.E., Fuhr D.P., Bryan T.L., Wong E.Y.L. et al. The carotid chemoreceptor contributes to the elevated arterial stiffness and vasoconstrictor outflow in chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol*. 2018;596(15):3233–3244. <https://doi.org/10.1113/JP275762>.
53. Vivodtzev I., Tamisier R., Baguet J.P., Borel J.C., Levy P., Pépin J.L. Arterial stiffness in COPD. *Chest*. 2014;145(4):861–875. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1809>.
54. Lam C.S., Lyass A., Kraigher-Krainer E., Massaro J.M., Lee D.S., Ho J.E. et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011;124(1):24–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203>.
55. Ather S., Chan W., Bozkurt B., Aguilar D., Ramasubbu K., Zachariah A.A. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998–1005. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>.
56. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. *Терапия*. 2020;40(6):139–149. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>.
Shishkova V.N., Martynov A.I. Modern possibilities of therapy for metabolic cardiomyopathy and heart failure. *Therapy*. 2020;40(6):139–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>.
57. Верткин А.Л., Кебина А.Л., Сычева А.С., Царегородцев С.В. Эффективность применения мeldonия в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Лечащий врач*. 2019;(2):11. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/677/667>.
Vertkin A.L., Kebina A.L., Sycheva A.S., Tsaregorodtsev S.V. Efficiency of meldonium application in complex treatment of patients with chronic heart failure decompensation. *Lechaschi Vrach*. 2019;(2):11. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/677/667>.
58. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Лысов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал*. 2009;(1):31–37. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1318>.
Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Lyusov V.A. Antioxidant effect of mildronate in patients after coronary revascularisation. *Russian Journal of Cardiology*. 2009;(1):31–37. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1318>.
59. Михин В.П., Тюриков П.Ю. Противоишемическая и антиоксидантная активность мeldonия у больных ИБС со стабильной стенокардией. *Медицинский совет*. 2016;(13):56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>.
Mikhin V.P., Tyurikov P.Yu. Anti-ischemic and antioxidant activity of meldonium in IHD patients with stable angina. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(13):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>.
60. Hsieh H.J., Liu C.A., Huang B., Tseng A.H., Wang D.L. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *J Biomed Sci*. 2014;21(1):3. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-3>.
61. Đurašević S., Stojković M., Sopta J., Pavlović S., Borković-Mitić S., Ivanović A. et al. The effects of meldonium on the acute ischemia/reperfusion liver injury in rats. *Sci Rep*. 2021;11(1):1305. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80011-y>.
62. Недогода С.В. Мeldonий как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. Режим доступа: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95278>.
Nedogoda S.V. Meldonium as a supersynological drug. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95278>.
63. Todorović Z., Đurašević S., Stojković M., Grigorov I., Pavlović S., Jasnić N. et al. Lipidomics Provides New Insight into Pathogenesis and Therapeutic Targets of the Ischemia-Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2798. <https://doi.org/10.3390/ijms22062798>.

Информация об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru
Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; turkina.vlg@gmail.com
Лопушкова Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; yulija.89@bk.ru

Information about the authors:

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru
Svetlana V. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; turkina.vlg@gmail.com
Yulia E. Lopushkova, Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В.
Волгоградский государственный медицинский университет, ГКБ № 3 г. Волгограда

Проблема повышения эффективности лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из центральных в современной кардиологии и имеет большое медико-социальное значение [1]. Последние десятилетия в России характеризуются неблагоприятной динамикой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Причём, более 4/5 всей сосудистой смертности от болезней системы кровообращения приходится на ишемическую болезнь сердца и мозга [2,3]. При этом самой неблагоприятной группой в отношении выживаемости и смертности являются пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) [4]. На сегодняшний день в России основным направлением в лечении и реабилитации больных с постинфарктной ХСН является использование фармакологических средств, немедикаментозных методов и комплекса санаторно-курортных факторов. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рассматриваются как базисные лекарственные средства для терапии ХСН [5]. В то же время, неблагоприятный прогноз диктует необходимость разработки новых подходов к лечению ХСН. В последние годы интенсивно исследуются морфофункциональное состояние ишемизированного миокарда (в том числе, после ИМ) и возможности обратимости его нарушенной функции. Большой интерес для клинициста представляют участки гибернирующего («спящего») миокарда, которые при нормализации баланса «поступление/потребление» миокардом кислорода могут восстанавливать свою функцию. Повлиять на гибернирующие участки миокарда можно путём ревазуляризации или применения лекарственных средств [6,7]. Современным и перспективным направлением в терапии ХСН является использование препаратов, не обладающих прямым инотропным эффектом, оказывающих цитопротективное действие и прямой метаболический эффект на уровне клетки и способствующих повышению эффективности работы миокарда за счет оптимизации синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода. В ряде исследований установлено, что некоторые цитопротекторы, ингибирующие β -окисление жирных кислот и активирующие окисление глюкозы (аэробный гликолиз) в ишемизированном миокарде, способствуют улучшению тканевой микроциркуляции и редуцируют гибернированный миокард

[6,8,9,10]. Важным достоинством милдроната является наличие у него нейротекторных свойств [11,12,13,14,15], дающих основание для более широких показаний включения его в комплексную терапию ХСН. В то же время, большая часть исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность применения милдроната, выполнены у пациентов, не получавших в полном объёме стандартной терапии ХСН – β -адреноблокатор + ИАПФ; длительность лечения в этих наблюдениях не превышала 4-6 недель, не было изучено влияние препарата и на функциональное состояние почек [16,17,18,19]. Также нам не встретились сообщения о возможности применения милдроната у пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде, когда процессы ремоделирования сердца идут наиболее активно.

Цель исследования состояла в сравнении клинической эффективности и нефротропных эффектов при применении милдроната в комплексной терапии ХСН и стандартного лечения у пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде.

Материал и методы

В исследование включено 96 больных обоего пола (12 женщин и 84 мужчин) в возрасте от 45 до 64 лет на 15-30 сутки после перенесенного ИМ, осложнившегося развитием ХСН. Средний возраст пациентов – $54,9 \pm 4,1$ года. 56 (58,3%) больных перенесли инфаркт миокарда с зубцом Q, 40 – без зубца Q. 63 (65,6%) больных имели в анамнезе гипертоническую болезнь (ГБ). Для верификации функционального класса (ФК) была использована классификация ХСН по NYHA и тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). 9 пациентов (9,4%) имели I ФК, 65 (67,7%) отнесены ко II ФК, у 22 (22,9%) больных диагностирован III ФК ХСН. Всем, включённым в исследование, пациентам были назначены бета-АБ (метопролол тартрат), ИАПФ (лизиноприл) и дезагреганты (аспирин), 83 больных (86,5%) принимали по показаниям диуретики, а 77 (80,0%) – пролонгированные нитраты или молсидамины, 5 (5,2%) пациентов – сердечные гликозиды, 59 (61,5%) – статины (симвастатин). В исследование не включались больные при наличии противопоказаний к бета-АБ и ИАПФ, имеющие нестабильное клиническое состояние, с систолическим АД < 95 мм рт.ст., сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями, могущими повлиять на результаты исследования.

Таблица 1
Исходная характеристика больных

Параметр	Группа 1	Группа 2
	Базисная терапия + милдронат	Базисная терапия
Количество больных	32	64
Возраст, лет	55,1±4,3	54,6±3,7
Мужчины / женщины	31/5	57/7
ИМ с зубцом Q/без зубца Q	22/18	34/22
Пациенты с ГБ/без ГБ	24 /8	41/23
Ожирение	6	9

После проведения первичного обследования была проведена рандомизация с помощью метода конвертов и сформированы 2 группы больных. Группа 1 – основная (n=32), где дополнительно к стандартной терапии назначали милдронат в дозе 1,0 грамм в сутки (по 0,5 грамма утром и в обед). Группа 2 – контрольная, (n=64), в которой применяли базисную терапию ХСН. Среднесуточная доза метопролола тартрата и лизиноприла составили соответственно, в 1-й группе 46,7±3,14 мг и 10,6±1,38 мг, а во 2-й 47,9±3,57 мг и 10,9±1,19 мг (различий в дозах препаратов нет). Продолжительность исследования – 12 недель. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и применяемым дозам стандартной терапии. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Для решения поставленных целей исследования, в начале и через 12 недель проводилось клиническое обследование пациентов, определяли ТШХ и ФК ХСН. Кроме того, проводили велоэргометрическую (ВЭМ) пробу для объективизации оценки результатов лечения, качества реабилитации, а также для определения уровня толерантности к физической нагрузке (ФН). Всем пациентам в эти же сроки наблюдения проводили эхокардиографическое исследование и

изучали функциональное состояние почек. Систолическая функция левого желудочка оценивалась по фракции выброса (ФВ ЛЖ), а диастолическая функция ЛЖ – по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А, а также времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Также определяли локальную (сегментарную) сократимость миокарда. Ее интегральным показателем является индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ) [20].

Для характеристики функционального состояния почек был исследован уровень альбумина в моче методом иммуноферментного анализа [21]. Экскрецию от 30 до 300 мг/сутки считали микроальбуминурией (МАУ). Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина (метод Реберга-Тареева). Функциональный почечный резерв (ФПР), который косвенно отражает состояние гиперфильтрации в функционирующих нефронах, определяли как степень увеличения базальной СКФ после стимуляции мясным белком, выраженную в процентах [22]. Концентрацию натрия в плазме и моче исследовали с помощью колориметрического метода. На основании полученных концентраций натрия в плазме и моче были рассчитаны суточная экскреция и клиренс электролитов.

До начала и после окончания 12-недельного исследования у всех пациентов была проведена оценка уровня качества жизни (КЖ) с использованием Миннесотского опросника качества жизни у больных ХСН (MLHFQ) [1].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу статистической обработки данных “BNDP” и встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel, реализованные на PC IBM Pentium 166 MMX. Ста-

Таблица 2
Влияние терапии на функциональное состояние пациентов и морфофункциональные параметры сердца

Показатель	Основная группа – базисная терапия + милдронат (n=32)			Контрольная группа – базисная терапия (n=64)			p*
	исходно	через 12 недель	p	исходно	через 12 недель	p	
ФК	2,31±0,16	1,56±0,13	0,004	2,14±0,09	1,5±0,22	0,006	0,82
Дистанция 6 мин ходьбы, м	327,3±19,5	426,2±19,9	0,005	343,3±11	424,1±27,02	0,005	0,93
Пороговая мощность, Вт	84,4±5,43	95,6±9,07	0,028	90,48±4,4	103,6±11,2	0,432	0,47
КДРЛЖ, мм	52,45±1,34	50,59±1,23	0,310	56,56±1,0	57,9±1,47	0,974	0,004
РЛП, мм	38,3±0,77	35,4±0,88	0,017	38,2±0,59	39,92±1,02	0,069	0,001
ФВ, %	54,7±1,59	58,12±1,26	0,044	52,4±1,46	53,7±2,13	0,539	0,036
Индекс локальной сократимости миокарда	2,31±0,36	2,04±0,33	0,044	2,38±0,3	2,26±0,34	0,014	0,001
Пик Е/Пик А	1,67±0,12	1,04±0,06	0,001	1,57±0,38	1,17±0,20	0,001	0,001
IVRT, мсек	138,8±7,3	124,7±6,2	0,001	137,9±7,2	129,3±5,9	0,001	0,001

Примечание: p - достоверность различий между исходными и конечными параметрами, p* - достоверность различий между конечными результатами в основной и контрольной группах.

Таблица 3

Влияние терапии на функциональное состояние почек

Показатель	Основная группа – базисная терапия + милдронат (n=32)			Контрольная группа – базисная терапия (n=64)			p*
	исходно	через 12 недель	p	исходно	через 12 недель	p	
Креатинин крови, мкмоль/л	103,3±13	104,3±10	0,731	107,3±11	106,2±11	0,573	0,413
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,7±11	113,3±13	0,391	112,9±10	115,5±14	0,229	0,194
% больных со сниженной СКФ	21,9	18,8	0,805	23,4	21,9	0,946	0,653
ФПР, %	-12,8±8,7	6,4±9,1	0,001	-12,5±9,1	-9,8±6,7	0,058	0,001
% больных с истощенным ФПР	75,0	15,6	0,001	76,6	54,7	0,294	0,007
МАУ, мг/сут	39,3±4,2	31,2±3,4	0,001	38,1±4,4	36,3±4,0	0,017	0,001
Сут. экскреция Na, ммоль/сут	103,1±13	181,4±19	0,001	100,6±10	134,6±11	0,001	0,001
% больных с возросшей сут экскрецией Na	-----	75,0	-----	-----	34,4	-----	0,001

Примечание: p - достоверность различий между исходными и конечными параметрами. p* - достоверность различий между конечными результатами в основной и контрольной группах.

статистически значимыми считали отклонения при p<0,05.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения среди больных 1-й и 2-й групп не было летальных исходов и повторных госпитализаций. В обеих группах выявлено значимое улучшение клинического состояния (табл. 2). Следует отметить, что более выраженные позитивные изменения в функциональном состоянии пациентов были обнаружены у больных, получавших милдронат. Об эффективности терапии говорит снижение ФК тяжести ХСН на 32,5% и 29,9%, а также увеличение дистанции ТШХ на 29,4% и 23,5% соответственно, в 1-й и во 2-й группах. Более значимым был также прирост мощности выполненной ВЭМ нагрузки у паци-

ентов основной группы по сравнению с контрольной, что свидетельствует об увеличении коронарного резерва миокарда. В основной группе также уменьшилось количество ангинозных приступов на 11,5% от исходного, а в группе контроля – на 6% (различие между группами достоверно). Это особенно важно, так как в 1-й группе обнаружено в конце 12 недель наблюдения увеличение глобальной сократимости ФВ ЛЖ на 6,3%. Полученные результаты позволяют говорить о благоприятном влиянии милдроната на метаболизм миокарда. Улучшение клинического состояния больных на фоне применения милдроната в составе базисной терапии ХСН ишемической этиологии было выявлено и рядом других исследователей [23, 24]. В 1-й группе пациентов обнаружена более благоприятная динамика ремоделирования сердца:

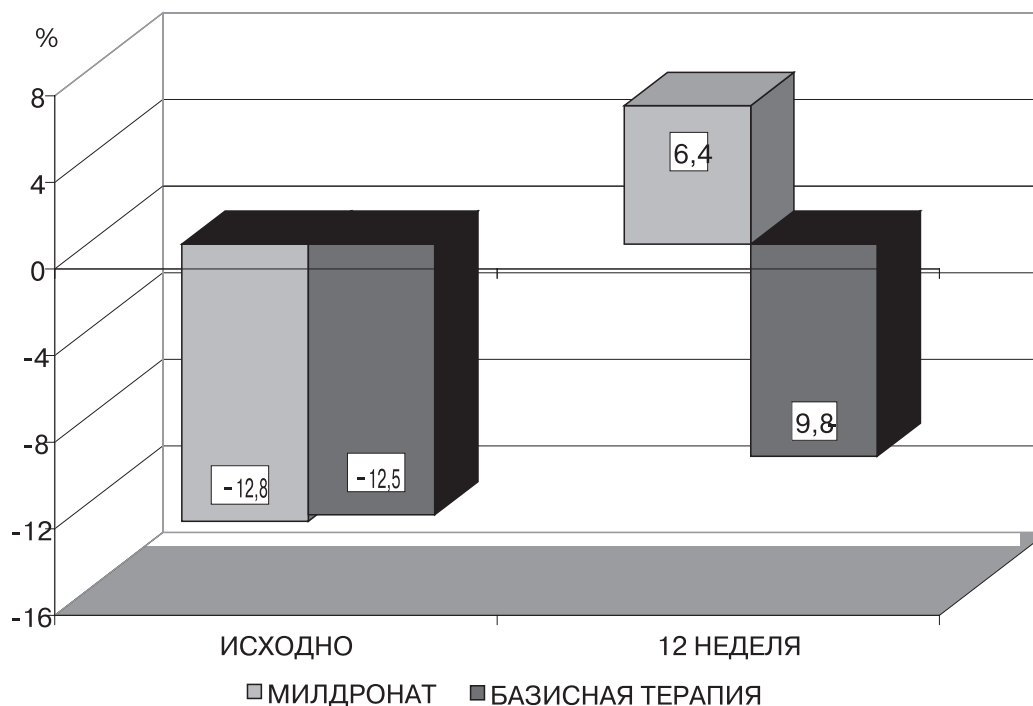


Рис. 1. Влияние терапии на функциональный почечный резерв.

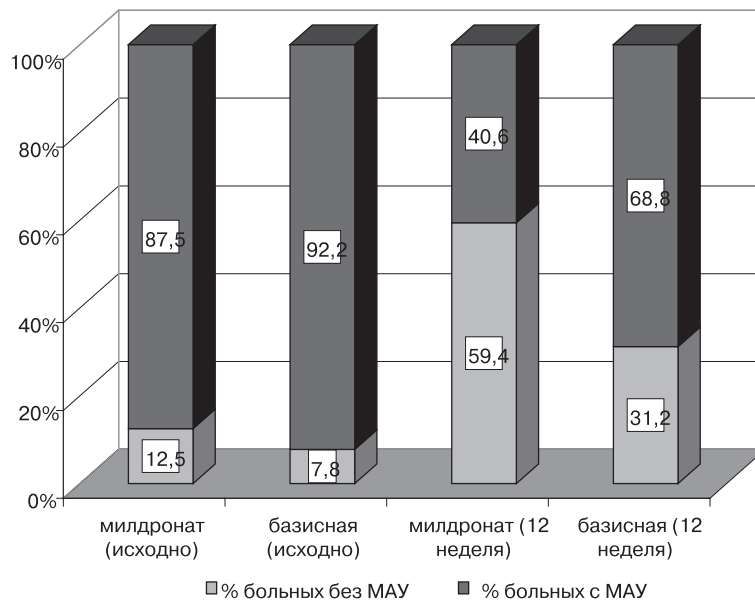


Рис. 2. Влияние терапии на частоту обнаружения микроальбуминурии (МАУ).

под влиянием милдроната наблюдалась тенденция к сокращению дилатированных полостей сердца – на 3,6% конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) и размера левого предсердия, отсутствующая в контрольной группе. В конце 12-недельного наблюдения зарегистрировано достоверное снижение ИЛСМ в основной группе – на 11,7 %, а в контрольной – только на 5%, что косвенно отражает “пробуждение” миокарда, восстановление его способности к сокращению, статистически более заметно проявившейся при базисной терапии с включением милдроната. В 1-й группе пациентов, по сравнению со 2-й, значимым было улучшение диастолической функции – IVRT уменьшилось на 10,2% в группе больных, получавших милдронат, и на 6,2% – в контрольной группе.

Положительные изменения в физическом статусе и кардиогемодинамике пациентов позитивно отразились на показателях качества жизни. Сравнительная оценка показателей КЖ в двух группах свидетельствует о благоприятном влиянии добавления милдроната к стандартной терапии у больных ХСН. Согласно Миннесотскому опроснику КЖ больных с ХСН, в основной группе отмечается более выраженное улучшение КЖ – на 7,3% vs 1,7% в контрольной группе.

При изучении показателей функционального состояния почек (табл. 3) установлено, что средние значения уровня креатинина крови и СКФ достоверно не изменялись в процессе 12-недельного наблюдения. В то же время, оба варианта терапии оказали благотворное влияние на внутриклубочковую гемодинамику. Однако у больных, получавших милдронат, произошли более значительные и достоверные изменения (рис. 1) – различия в значениях ФПР между

группами на 12-й неделе наблюдения высокостепенны. Частота встречаемости больных с истощённым ФПР (прирост СКФ <5% после мясной нагрузки) в конце исследования была достоверно меньше в группе пациентов, получавших базисную терапию + милдронат (на 79,2% vs 28,6% соответственно, в 1-й и во 2-й группах), что свидетельствует об улучшении функционального состояния почечной паренхимы и появления, под влиянием милдроната, возможности увеличения почечной фильтрации при стимуляции. Микроальбуминурия (МАУ) достоверно снизилась в обеих изучаемых группах, но в группе больных, получавших милдронат, достигнут статистически больший эффект: МАУ уменьшилась на 20,6% vs 4,7% в группе больных, получавших базисную терапию. Процент больных с обнаруженной МАУ через 12 недель терапии достоверно снизился только в 1-й группе – на 53,6% vs 25,4% во 2-й группе (рис. 2). В настоящее время микроальбуминурию рассматривают как наиболее ранний и достоверный маркер сердечно-сосудистого неблагополучия, манифестации кардиоренального континуума при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и ХСН, т.е. проградентного процесса нарушения структуры и последующей гибели нефронов, приводящего к формированию хронической почечной недостаточности [25–29]. Поэтому, устранение микроальбуминурии, безусловно, свидетельствует о высокой эффективности лечения. Положительное влияние терапии на функциональное состояние почек проявилось и во влиянии на канальцевый аппарат: суточная экскреция натрия достоверно увеличилась в обеих исследуемых группах, но значительно больше – в 1-й. В основной группе больных также достоверно чаще встречались пациенты с возросшей

эксекрецией натрия по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о нормализующем действии милдроната на реабсорбционный спосособность канальцевого аппарата у больных с ХСН в раннем постинфарктном периоде.

Заключение

Добавление к стандартной терапии ХСН цитопротектора милдроната улучшает клинико-функциональное состояние постинфарктных больных: уменьшает ФК ХСН, повышает толерантность к физичес-

кой нагрузке, снижает ИЛСМ, улучшает диастолическую функцию сердца и увеличивает ФВ ЛЖ при возрастании коронарного резерва. Включение милдроната в традиционную схему терапии приводило к повышению качества жизни пациентов с ХСН. Применение в комбинированной терапии ХСН милдроната, по сравнению с базисным лечением, способствовало более выраженному улучшению функционального состояния почек, что позволяет рекомендовать его больным ХСН с исходно нарушенной функцией почек.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. // М. - Медиа Медика. - 2000. - 266с.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции//Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 1: 4-9.
- Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). Российский кардиологический журнал 2005; 1: 5-15.
- Амосова Е. Н. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда// Украинский кардиологический журнал 1998; 1: 4 – 12.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН//Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4(6): 276-298.
- Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Рыжкова Д.В. и др. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности фармакологической коррекции//Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3), ч.1: 36-48.
- Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции// Русский медицинский журнал 2000; 8 (17): 685-693.
- Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачёва Т.А. и др. Антиишемическая эффективность милдроната и его влияние на качество жизни и микроциркуляцию у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка//Бюллетень СО РАМН 2003; 110 (4): 15-21.
- Орлова Е.М., Лупанов В.П., Наумов В.Г. и др. Антиангинальная эффективность предуктала МВ и его влияние на перфузию миокарда у больных стабильной стенокардией// Кардиология 2004; 9: 23-29.
- Чернов В.И., Гарганеева А.А., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца//Кардиология 2001; 8: 14-16.
- Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения //Рига. - ПАО «Гриндекс». - 2002.- 39 с.
- Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда //М.-РМАПО.- 2004.-24 с.
- Каган Т.И., Симхувич Б.З., Калвинш И.Я. и др. Изучение влияния ингибитора карнитинзависимого метаболизма милдроната на окисление жирных кислот митохондрий печени интактных крыс// Вопросы медицинской химии 1991; 3:44-46.
- Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Ходжаева Н.А. Оптимизация нейропротекторной терапии ишемического мозгового инсульта с помощью препарата милдронат//Неврология 2003; 2(18): 27-29.
- Тулабаева Г.М., Султанходжаева Н.Д., Саатов Т.С. и др. Мета-
- болическая терапия: новый подход к лечению дисциркуляторной энцефалопатии и сердечной недостаточности//Неврология 2003; 3-4 (19-20): 173-174.
- Недошвин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности// Клиническая медицина 1999; 77 (3): 41-43.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца// Кардиология 2000; 6: 69-74.
- Бойцов С.А., Овчинников Ю.В., Захарова А.И. и др. Применение милдроната для лечения хронической недостаточности кровообращения I стадии у мужчин 40-50 лет// Клиническая медицина и патофизиология 1998; 1-2: 25-29.
- Ольбинская Л.И., Голоколенова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца// Клиническая медицина 1990; 68 (1): 39-42.
- Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда.// М. - МИА - 1998 - 367с.
- Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств / Дис. ... докт. мед. наук. – Волгоград – 1999 – 383 С.
- Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах. Т. 1/Под ред. И.Е. Тареевой/РАМН.-М.: Медицина.- 1995.- 499 с.
- Митрохин В.Е. Миокардиальная цитопротекция у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. Фарматека 2003; 12:109-111.
- Мартынов А.И., Куликов К.Г., Юшук Е.Н. и др. Клинико-функциональное состояние и вариабельность сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной стандартной терапии в сочетании с миокардиальными цитопротекторами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3), ч.1: 74-79.
- Старкова Г.В. Нарушение функции почек и возможности её медикаментозной коррекции у больных хронической сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде.//Дисс... канд. мед. наук. – Волгоград – 2004 – 240 С.
- Verhave J. C., Hillege H. L., Burgerhaff J. G. et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women//J. Am. Soc. Nephrol. 2003; 15 (5): 1330-1335.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек//Терапевтический архив 2004; 6: 39-46.
- Чернявская Т.К. Эффективность и безопасность немедикаментозных методов лечения в комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью, дефицитом тощей массы тела и микроальбуминурией (пилотное исследование)//Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4(5): 245-250.
- Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия//Тер. архив 2004; 9:78-84.

Мельдоний: эффективные точки применения

Верткин А. Л., Ховасова Н. О., Пшеничникова В. В., Алексеев М. А., Абдулаева А. У.
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава
России. Москва, Россия

В статье рассмотрены вопросы гипоксии и ишемии клетки в качестве универсальных патогенетических процессов развития заболевания, что предполагает проведение, как этиотропной, так и патогенетической терапии. К последней относятся препараты, входящие в группу, так называемых, корректоров метаболизма. Одним из ведущих корректоров метаболизма в настоящее время является препарат Милдронат. Эффективность его применения в различных клинических ситуациях обсуждается в настоящей статье и доказы-

вается собственными данными, полученными в ряде исследований.
Ключевые слова: тканевая гипоксия, нарушение метаболизма, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, корректоры метаболизма, Милдронат.

Поступила 06/03–2013

Принята к публикации 06/03–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 94–97

Meldonium: effective action points

Vertkin A. L., Khovasova N. O., Pshenichnikova V. V., Alekseev M. A., Abdullaeva A. U.
A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

The paper is focused on hypoxia and cell ischemia as universal pathogenetic mechanisms of disease development, which can be addressed by both etiotropic and pathogenetic therapy. The latter is represented by the so-called metabolic correctors. At present, one of the most widely used metabolic correctors is mildronate. The authors discuss the effectiveness of mildronate in various clinical situations and also present the relevant original findings.

Key words: tissue hypoxia, metabolic disturbances, coronary heart disease, chronic heart failure, metabolic correctors, mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 94–97

В основе патогенеза каждого заболевания лежит тот или иной типичный патологический процесс: гипоксия, нарушение кровообращения, интоксикация, нейротрофические расстройства и др.

Гипоксия (снижение содержания кислорода в тканях) — патологическое состояние, обусловленное тем, что поступление кислорода к тканям или способность тканей использовать кислород оказывается ниже, чем их потребность в нем. По классификации И. Р. Петрова выделяют 6 основных типов гипоксии:

- Экзогенная, вследствие уменьшения парциального давления кислорода в крови,
- Респираторная, вследствие недостаточного поступления кислорода из атмосферного воздуха в кровь,
- Циркуляторная, вследствие недостаточности функции сердца и сосудистого тонуса, приводящих к снижению количества крови, притекающей к тканям в единицу времени,
- Гемическая, вследствие снижения уровня гемоглобина (Hb), способного присоединить кислород,
- Тканевая, вследствие нарушения процессов биологического окисления, связанного с изменениями активности дыхательных ферментов из-за чего ткани не могут использовать кислород, содержащийся в крови,
- Смешанная.

Известно, что наиболее чувствительны к кислородной недостаточности центральная нервная система (ЦНС), миокард, почки. При острой гипоксии больше всего страдает функция высших отделов ЦНС, а при хронической — функция сердечно-сосудистой системы, дыхания, системы крови.

Лечение гипоксии предполагает 2 направления: этиотропное — устранение причины гипоксии и патогенетическое — устранение нарушений метаболизма, вызванных нехваткой кислорода.

В течение длительного времени велись поиски лекарственных препаратов (ЛП), которые могли бы предотвратить отрицательное действие гипоксии на клетки — цитопротекторов. В 1961 г. был запатентован триметазидин как антиокислитель с клинически значимой эффективностью. Позднее в Латвии был синтезирован и изучен в клинических испытаниях корректор метаболизма второго поколения — Милдронат.

Коррекция метаболизма — это введение в организм химических веществ, которые сами не являются субстратами, но корректируют отдельные метаболические процессы. «Идеальный» метаболический препарат должен препятствовать накоплению в клетках недоокисленных жирных кислот (ЖК) и тем самым предотвращать повреждение клеточных мембран, усиливать поступление пирувата в клетки, либо его образование из лактата путем активации гликолиза, предотвращать окислительный стресс (ОС), инактивируя активные формы кислорода

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 611–05–60

E-mail: kafedrakf@mail.ru

[Верткин А. Л.* — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Ховасова Н. О. — к. м. н., доцент, Пшеничникова В. В. — к. м. н., заведующая отделением неврологии ГКБ № 81, Алексеев М. А. — зав. отделением неврологии, Абдулаева А. У. — ассистент].

(АФК). В наибольшей степени этим требованиям отвечает метаболический препарат мельдоний (Милдронат) [1]. Милдронат принадлежит к классу, так называемых, цитопротекторов — антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Он является конкурентным ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [1]. Милдронат ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина. Карнитин способствует проникновению ЖК в клетку, где происходит процесс их β -окисления. В условиях достаточного поступления кислорода из ЖК, поступивших в митохондрии, образуются макроэргические соединения в виде аденозинтрифосфата (АТФ). Под влиянием Милдроната в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина и снижается концентрация карнитина, в результате меньше длинноцепочечных (ДЦ) ЖК поступает в митохондрии. Другие парциальные ингибиторы окисления ЖК не способны предотвратить накопление в митохондриях активированных форм ДЦ ЖК — ацил-КоА и ацилкарнитина, а также вредное влияние этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [1]. Процессы окисления ЖК и глюкозы связаны между собой и находятся в реципрокной зависимости, если подавляется окисление ЖК, увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода клетке выгоднее использовать окисление глюкозы, чем ЖК, т.к. для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Таким образом, Милдронат, частично замедляя транспорт ЖК, уменьшает их окисление, в результате чего уменьшается потребность клетки в кислороде. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитин и ацил-КоА) и вызванные ими поврежденные клетки. Уменьшение скорости окисления ЖК включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. И этот механизм также определяет цитопротективное действие Милдроната на ишемизированные клетки [1]. Милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, т.к. система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Милдронат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки [3]. Сложные эфиры Милдроната и гамма-бутиробетаина являются структуральными аналогами ацетилхолина. Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO), что приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции (МЦ) и эндотелиальной функции. Ацетилхолин является одним из важнейших нейротрансмиттеров не только в нейрому-скулярных и вегетативных синапсах, но и в межнейронных связях ЦНС. Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, Милдронат улучшает нейропластические свойства мозга, которые способны послужить основой для многих церебральных клинических эффектов. Препарат улучшает также мозговой кровоток [1].

Таким образом, механизм терапевтического и протективного действия Милдроната заключается в его воздействии на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает более полноценное функционирование клетки в условиях недостатка кислорода. Эти эффекты

достигаются путем снижения интенсивности окисления ЖК в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства энергии, фармакологической тренировки (precondition, включение компенсаторных механизмов — тренировка через подавление синтеза карнитина), индукции биосинтеза NO, вазоактивных эффектов посредством снижения сопротивления периферических сосудов (ПСС). Основным отличием Милдроната от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие у Милдроната дополнительных лечебных эффектов, которые открывают широкие возможности для его назначения.

Существует несколько клинических ниш для возможного применения корректоров метаболизма и Милдроната в частности. Прежде всего, 4 такие ниши: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хронические и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ввиду системности атеросклероза — основного фактора развития ишемических нарушений, Милдронат идеально подходит для терапии коморбидных заболеваний и при оперативном лечении у хирургических больных.

Наиболее изучена клиническая эффективность Милдроната при ИБС, ХСН и хронической ишемии головного мозга. Более подробно остановимся на применении Милдроната при сердечно-сосудистой патологии, как «пусковом» процессе и первом «триггере» неблагоприятия в сосудистом бассейне. ИБС характеризуется кратковременным уменьшением кровоснабжения и преходящими нарушениями метаболизма сердечной мышцы. В связи с чем применение корректоров метаболизма у пациентов с ИБС оправдано, т.к. Милдронат работает непосредственно в кардиомиоците (КМЦ), защищая его от гипоксии. По данным И.Я. Калвиньша, в здоровых КМЦ Милдронат осуществляет, так называемый, фармакологический тренинг, который заключается в подготовке клеток к возможным неблагоприятным условиям и активации экономичного пути производства энергии через окисление глюкозы. Таким образом, Милдронат оказывает эффект прекодиционирования, который предупреждает развитие инфаркта миокарда (ИМ) в условиях ишемии миокарда.

Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок (ФН) и качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС [4]. Это подтверждают результаты исследований МИЛСС I (Эффективность МИЛдроната® при лечении Стабильной Стенокардии в комбинации со стандартной терапией) и МИЛСС II. Имеются данные об отчетливом улучшении состояния больных ИБС, осложненной СН и предотвращения возникновения желудочковых аритмий при курсовом применении Милдроната. Доказан антиангиальный эффект Милдроната, обусловленный способностью препарата стимулировать выработку NO эндотелием сосудов, что вызывает их вазодилатацию. Благодаря этому уменьшается частота приступов стенокардии и снижается потребность в нитратах. В исследованиях, проведенных в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, было доказано гипополипидемическое действие Милдроната; показано дополнительное снижение фракции атерогенных липидов холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 12% в течение 3 мес. терапии на дозе Милдроната 1 г/сут., относительно контрольной группы. Также был продемонстрирован прирост синтеза NO на 31% [4].

Оперативная активность и осложнения в послеоперационном периоде

Параметры	Основная группа (n=80)	Группа контроля (n=80)
Оперировано	58	50
Оперативная активность	72,5%*	62,5%*
Осложнения в послеоперационном периоде (всего), из них:	6 (10,3%)*	11 (22%)*
сердечно-сосудистые осложнения	3 (5,2%)*	6 (12%)*
ГК	1	2
пароксизмы мерцательной аритмии	1	3
ТЭЛА	0	2

Примечание: *соответствует значению $p < 0,05$.

Все это позволяет судить о позитивном влиянии Милдроната на функцию эндотелия сосудов. Дополнительное снижение ХС ЛНП на 12% сравнимо с 4-кратным повышением дозы статинов, что может рассматриваться как существенное дополнение и помощь основной статинотерапии в улучшении показателей достижения целевых уровней липидов.

Российское кардиологическое общество (РКО) определяет ХСН как заболевание с комплексом характерных симптомов, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей. Это приводит к функционированию клеток в условиях гипоксии и метаболического «голода». Учитывая универсальный механизм действия в отношении коррекции метаболизма в любой клетке, Милдронат оптимизирует метаболизм тканей в условиях гипоксии не только в миокарде, но и во всех органах, страдающих при ХСН. При добавлении Милдроната к стандартной терапии ХСН повышается толерантность к ФН (ТФН), снижается функциональный класс (ФК) ХСН [5].

Применение Милдроната совместно с антигипертензивными препаратами (АГП) позволяет более эффективно добиваться снижения уровня артериального давления (АД). По результатам двух исследований применение в терапии больных гипертонической болезнью (ГБ) Милдроната и эналаприла или лизиноприла способствует более быстрой нормализации процессов свободно-радикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) и суточного профиля АД, улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ). Влияние сочетанной терапии Милдронатом и эналаприлом или лизиноприлом на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2 мес. после отмены цитопротектора [6]. Таким образом, Милдронат усиливает действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нитроглицерина, антагонистов кальция (АК), бета-адреноблокаторов (β -АБ) и других АГП, потенцирует действие сердечных гликозидов. Это позволяет, сохраняя органопротективные свойства препаратов, достигать целевых значений АД чаще и на меньших дозах препаратов основного лечения.

Вторая эффективная точка применения Милдроната — пациенты с коморбидной патологией. Современное понятие коморбидности определяет ее как сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. У пациентов с коморбидными заболеваниями растет тяжесть состояния и ухудшается прогноз. Сочетанные заболевания требуют назначения большого числа ЛП, что, соответственно, повышает

риски осложнений, связанных с полипрагмазией [7]. При анализе проспективных, популяционных исследований выявлено, что полиморбидность ассоциируется с увеличением риска смерти. При этом число хронических заболеваний увеличивается от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у пожилых [8]. По данным зарубежных исследователей наибольшее количество пациентов (40%) имеют ≥ 5 нозологий [9]. Пожилой возраст пациентов, наличие нескольких заболеваний у одного больного, системность поражения при многих заболеваниях: атеросклероз, сахарный диабет (СД), последствия курения и злоупотребления алкоголем — все это приводит к полиорганному поражению. Такая системность и полиорганность требует универсального ЛП, помогающего любой клетке в больном организме функционировать в привычном режиме. И это нас заставляет обратиться к Милдронату, как препарату выбора для лечения пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем.

Ежегодно увеличивается количество больных с хирургической патологией, а демографические сдвиги в сторону увеличения числа лиц пожилого возраста отразились на возрастном составе пациентов хирургического профиля. При этом хирурги все чаще оказываются в положении, когда выбор хирургического пособия, его объем и даже исход операции зависят не от хирургического навыка и собственно хирургического заболевания, но от общетерапевтического статуса пациента, который определяет ближайший и отдаленный прогноз больных. В отделениях хирургического профиля на долю коморбидности сегодня приходится $>50\%$ случаев. С другой стороны, эти пациенты переживают операционный стресс — состояние полифункциональных изменений, возникающих в организме больного под влиянием агрессивных факторов оперативного вмешательства. При этом меняются функции систем жизнеобеспечения, иммунитета и метаболизма. В отсутствие антистрессовой защиты такие изменения становятся опасными. Во время оперативного вмешательства, особенно в условиях гиповолемии и гипоксии, происходит мощная активация процессов перекисного окисления, возникает гипоксия тканей и органов с генерализованными расстройствами МЦ и метаболизма. Наркоз также обуславливает развитие гипоксии в клетках и тканях. Таким образом, операция проводится в условиях измененного метаболизма и гипоксии. А это именно те патофизиологические процессы, на которые действует Милдронат. Препарат способен активировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса. Активация же «антистрессорных» генов, способность производить дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают работоспособность,

позволяют организму легче справляться с повышенными нагрузками. Благодаря подобному механизму действия Милдронат является перспективным препаратом для периоперационного использования. Благоприятное действие Милдроната на течение послеоперационного периода при вмешательствах на открытом сердце или головном мозге не вызывает сомнения. Оно особенно четко проявляется в тех случаях, когда его применение начато за 2–3 сут. до операции и продолжено после нее.

Собственные данные показывают, что добавление Милдроната к комплексной предоперационной подготовке позволяет увеличить оперативную активность, преимущественно за счет проведения операции в отсроченном порядке у пациентов с высоким риском осложнений, обусловленных коморбидным фоном. У пациентов, получающих Милдронат в предоперационном и послеоперационном периодах, частота осложнений — гипертонический криз (ГК), дестабилизация ИБС, пароксизмы мерцательной аритмии, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), оказалась меньше, чем в группе сравнения (таблица 1).

Также уменьшилась длительность пребывания пациентов в хирургическом стационаре, как за счет сокращения предоперационного периода с 3,6 до 2,8 сут., так и послеоперационного с 8 до 7,4 сут. Учитывая, что пациенты для плановой

операции должны поступать в хирургический стационар в стабильном состоянии с компенсированной соматической патологией, предоперационная подготовка пациентов с коморбидной патологией ложится на терапевтов амбулаторного звена, и, в частности, на врачей дневных стационаров. Наличие Милдроната в двух лекарственных формах (капсулы и раствор для инъекций) обеспечивает удобство для применения его в дневном стационаре, а также преемственность между амбулаторным и стационарными этапами подготовки пациента к оперативному лечению. Традиционно, применение Милдроната происходит по схеме: по 5 мл раствора 1 раз в сут. в течение 10 сут. с дальнейшим переходом на прием per os по 500 мг 2 раза в сут. 30 сут. Для этого достаточно 1 упаковки ампул и капсул по 500 мг. В ряде исследований была показана наибольшая эффективность лечения, когда Милдронат назначали длительно, в течение 1 года.

Таким образом, Милдронат в амбулаторной практике применяется как препарат с полимодальным действием, и показан при изолированной и сочетанной патологиях сердечно-сосудистой системы ишемического генеза — ИБС, ХСН, НМК. В условиях стационара применение Милдроната в комплексной терапии помогает сокращению сроков пребывания больного и улучшает его прогноз.

Литература

1. Kalvin'sh IJa. Mildronat: mechanism of action and prospects for its application. Riga: Grindeks 2002; 112 p. Russian (Калвинш И. Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига: Гриндекс 2002; 112 с).
2. Eastaugh J, Calvert M., Freemantle N. Ighlighting the need for better patient care instable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Fam Pract* 2005; 22 (1): 43–50.
3. Dambrova M, Dajja D, Liepin'sh Je, et al. Biochemical mechanisms of action of mildronat in ischemic stress. *Vrachebnoe delo* 2004; 2: 68–74. Russian (Дамброва М., Дайя Д., Лиепинш Э. и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса. *Врачебное дело* 2004; 2: 68–74).
4. Makolkin VI, Osadchij KK. The role of myocardial cyto-protection in optimizing the treatment of coronary heart disease. *Cons Med* 2004; 5: 304–7. Russian (Маколкин В. И., Осадчий К. К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. *Cons Med* 2004; 5: 304–7).
5. Stacenko ME, Belenkova SV, Sporova OE, et al. The effectiveness of the treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes in early post infarction period. *Biomedicina* 2006; 3: 67–9. Russian (Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е. и др. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом типа 2 в раннем постинфарктном периоде. *Биомедицина* 2006; 3: 67–9).
6. Hlebodarov FE, Mihin VP. The role of cyto-protectors in the treatment of patients with arterial hypertension in the face of enalapril therapy. *Russian journal of cardiology* 2009; 5: 1–5. Russian (Хлебодаров Ф. Е., Михин В. П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертонией на фоне терапии эналаприлом. *Российский кардиологический журнал* 2009; 5: 1–5).
7. Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (3): 221–9.
8. Fortin M, Bravo G, Hudon C, et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 223–8.
9. Chronic diseases and associated risk factors in Australia: Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10319.c>

Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы

Михин В.П.^{1*}, Поздняков Ю.М.², Хлебодаров Ф.Е.³, Кольцова О.Н.³

Кафедра внутренних болезней Курского государственного медицинского университета¹, Курск;
Московский областной кардиологический центр на базе МУ “ГКБ”², Жуковский; Госпиталь
Медсанчасти УВД по Курской области³, Курск, Россия

В обзоре обсуждаются преимущества и различные аспекты применения нового кардиопротектора милдроната в кардиологии. Приведена информация о самых последних исследованиях с применением милдроната в комплексной терапии при лечении пациентов со стабильной стенокардией, а также в реабилитационном периоде после инфаркта миокарда.

Ключевые слова: милдронат, стабильная стенокардия, реабилитация.

Поступила 17/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 96-103

Mildronate in cardiology practice – current evidence, ongoing research, and future perspectives

Mikhin V.P.^{1*}, Pozdnyakov Yu.M.², Khlebodarov F.E.³, Koltsova O.N.³

Internal Disease Department, Kursk State Medical University¹, Kursk; Moscow Region Cardiology Centre, City Clinical Hospital², Zhukovsky; Kursk Region Ministry of Interior Hospital³, Kursk, Russia

The review discusses the benefits and various practical aspects of the new cardioprotector mildronate use in cardiology. The latest evidence on the mildronate role in complex therapy of patients with stable angina, or patients in the rehabilitation period after myocardial infarction, is summarised.

Key words: Mildronate, stable angina, rehabilitation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 96-103

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место среди причин смерти в развитых странах мира и Российской Федерации (РФ). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной 35,9 % смертей среди мужчин и 38,2 % — среди женщин. Показатели смертности в России от ССЗ в несколько раз выше, чем в индустриально развитых странах [1,2]. И если в странах Западной Европы и Северной Америки отмечается ежегодное снижение инвалидизации и смертности от болезней системы кровообращения, то в РФ наблюдался до 2008г рост указанных параметров и лишь в последние 2 года регистрируется их незначительное снижение, наряду с “омоложением” ССЗ [3-7]. В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (68 %) и мозговой инсульт (МИ) (27 %), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии (АГ), непосредственный вклад которой в смертность от ССЗ у лиц среднего возраста составляет > 40 %, т. к. высокое артериальное давление (АД) в 3 раза повышает риск смерти от ИБС, в 6 раз — от МИ [2,8-10].

Несмотря на появление новых антиангинальных и антигипертензивных препаратов (АГП), постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, даже у лиц, получающих регулярное, адекватное лечение указанных заболеваний (их доля составляет ~ 59 % от числа больных — 53 % мужчин и 63 % женщин), эффективность традиционных лекарственных препаратов является недостаточной [2,3,11]. Поэтому поиск новых направлений фармакологической коррекции коронарной

и сосудистой патологии представляется необходимым в сложившейся ситуации, а принятая в 2001г Правительственная программа “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ” предусматривает созданию новых эффективных методов лечения гипертонической болезни [12].

Миокард и сосудистое русло являются при ИБС и АГ главными мишенями патологических процессов, они же служат основными точками приложения медикаментозной терапии.

В основе формирования клинических и морфофункциональных изменений миокарда при ИБС лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена, обусловленное гипоксией миокарда вследствие нарушения коронарного кровотока. Поэтому базу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные средства: нитраты, антагонисты кальция (АК) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий, и тем самым снижающих потребность миокарда в кислороде, путем уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [13]. Другим перспективным направлением улучшения энергообеспеченности миокарда является использование кардиоцитопротекторов. К последним в настоящее время относят препараты, улучшающие переносимость миокардом периодов ишемии и сохраняющие в условиях гипоксии функциональную активность миокарда [14,15]. Такие эффекты могут достигаться путем использования средств, улучшающих энергетические и метаболические процессы в миокарде. Попытки применения в этой связи АТФ, промежуточных

субстратов цикла Кребса не увенчались успехом, т. к. указанные вещества не проникали через клеточную и митохондриальную мембраны [16].

В настоящее время реальные клинические эффекты описаны у препаратов, оптимизирующих энергообмен, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Одним из хорошо изученных и широко используемых в кардиологии цитопротекторов является триметазидин, в основе действия которого лежит блокада β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях, в результате чего угнетается более кислород-потребный путь синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) из СЖК. В этой ситуации основным источником энергии для синтеза АТФ становится глюкоза, на внутримитохондриальное окисление которой до углекислого газа и воды требуется, из расчета на одну молекулу АТФ, на 30 % кислорода меньше, чем для окисления СЖК, что в итоге приводит к ощутимой экономии кислорода для внутримитохондриального синтеза АТФ [17-20].

Другим представителем этой группы является милдронат (Милдронат®, Гриндекс, Латвия и Фармстандарт, Россия), блокирующий синтез карнитина из γ -бутиробетаина, за счет конкурентного ингибирования фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, тем самым снижая карнитин-зависимый транспорт СЖК в митохондрии [21-24]. При этом, в отличие от триметазидина, при приеме Милдроната в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма СЖК, предшествующих их β -окислению, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободно-радикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда [25].

Активация свободно-радикальных процессов в миокарде наблюдается у больных ИБС во время и после приступа стенокардии или безболевой ишемии [14,26-29]. Высокий уровень свободных радикалов оказывает крайне негативное воздействие на клиническое течение болезни, активируя процессы гиперкоагуляции, ингибируя синтез оксида азота (NO), уменьшая чувствительность NO-и барорецепторов сосудистой стенки. Свободно-радикальная модификация липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и мембран клеток эндотелия оказывает выраженное проатерогенное воздействие и способствует прогрессированию атеросклероза [5,23,30,31]. В этой связи следует учитывать, что, на первый взгляд, незначительные повышения уровня легкоокисляемых перекисно-модифицируемых липидов приведет к усугублению дисбаланса про- антиокислительной системы организма при ИБС.

Таким образом, Милдронат является метаболически более "чистым" препаратом, не "загрязняющим" митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет использовать препарат при острой ишемии, хронических формах ИБС, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза, коррекции метаболических нарушений со стороны органов мишеней при АГ. Следует учесть, что процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при АГ сопровождаются изменением геометрии сердца, нарушением диастолической и систолической функций желудочка с последующим развитием СН [32-36].

Проведенные клинические исследования в этой области показали эффективность цитопротектора

Милдроната у больных стабильной стенокардией, в частности, оказывали положительное действие на физическую толерантность, уменьшали клиническое проявление стенокардии [37-45].

Другим важным патогенетическим звеном поражения сердечно-сосудистой системы является развитие дисфункции сосудистого эндотелия (ЭД), следующие за этим ремоделирование сосудистой стенки и формирование ангиопатии при АГ, что создает условия для стабильного повышения АД, снижения эффективности АГП, развития атеросклеротического поражения артериального русла [24,46-51]. В настоящее время под ЭД понимают снижение синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличение продукции и/или повышение чувствительности эндотелиальных клеток артериального русла к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитие резистентности к эндотелий-зависимым вазодилататорам, в первую очередь, к NO [52,53]. ЭД, ведущая к ремоделированию сосудистой стенки при АГ, сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости и усилением миграции липопротеидов под интиму сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК) [54].

Особую роль в регуляции сосудистого тонуса играет NO. Он является самым мощным эндогенным вазодилататором. Воздействуя на гуанилатциклазу, NO увеличивает образование циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов [37,55-59]. Окислительный стресс и высокая концентрация свободных радикалов приводит к ускоренной деградации NO [60]. Ремоделирование сосудов при гипертонической болезни (ГБ) сопровождается и увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) — высокоинформативного показателя, характеризующего состояние сосудистого русла и степень его ремоделирования [61-64].

В развитии ЭД и последующее ремоделирование сердечно-сосудистой системы огромную роль играют процессы свободно-радикального окисления. Развитие ЭД при ГБ сопровождается апоптозом клеток сосудистого эндотелия, обусловленным воздействием свободных радикалов и нарушением процессов внутриклеточного энергообмена [65-70], поэтому коррекция свободно-радикальных процессов и внутриклеточного метаболизма в сосудистом эндотелии является одним из условий эффективного лечения АГ и ЭД.

В этой связи для коррекции ЭД и торможения процессов свободно-радикального окисления Милдронат может служить препаратом выбора, т. к. наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, подавление синтеза карнитина приводит к накоплению γ -бутиробетаина, способного стимулировать ацетилхолиновые рецепторы. В результате активизируется синтез NO, что обуславливает вазопротективный и антиокислительный эффекты Милдроната [10,25,71-75].

Установлено, что Милдронат уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином, тормозит агрегацию тромбоцитов. Как показали выполненные в начале 2000-х годов предварительные исследования, применение Милдроната при ГБ в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня АД, увеличению числа лиц с целевыми цифрами АД. У больных со стабильной стенокардией препарат приводил к уменьшению числа приступов стенокардии и количества принятого за сутки нитроглицерина, повышал толерантность

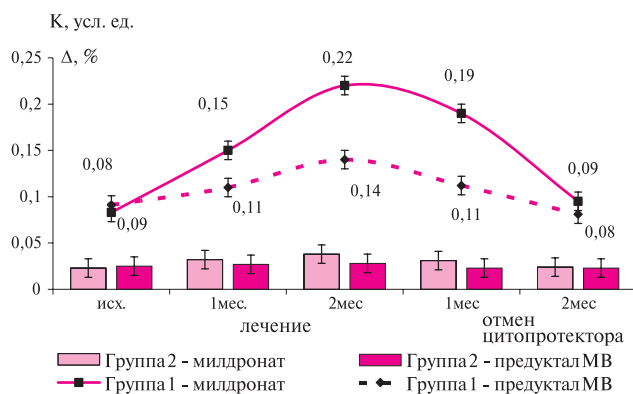


Рис. 1 Динамика коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных ИБС с умеренной (гр. 1) и выраженной (гр. 2) исходной ЭД на фоне антиангинальной терапии в сочетании с Милдронатом либо триметазидином.

к физической нагрузке (ТФН). Появились данные об эффективности Милдроната в комплексном лечении ХСН, ИМ, ишемического МИ [21,25,43,73,76-82].

Учитывая особенности фармакодинамики Милдроната, универсальное комплексное воздействие препарата на ишемизированный миокард, сосудистую стенку, в последнее время был проведен ряд локальных развернутых, комплексных, рандомизированных исследований клинической эффективности Милдроната у больных с ССЗ.

Сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией [60,83] показала, что применение Милдроната на фоне традиционной терапии хронической ИБС, включавшей селективные β-адреноблокаторы (β-АБ), пролонгированные нитраты, аспирин 100 мг/сут., статины, которую пациенты получали не менее чем за 4 мес. до включения в исследование и продолжали принимать в неизменных суточных дозах в процессе исследования, позволила повысить антиангинальную эффективность проводимой терапии, значительно снизить частоту ангинозных приступов, сократить потребность в сублингвальных нитропрепаратах короткого действия. В отдельных работах зависимость между сокращением частоты ангинозных приступов и потребностью в сублингвальных нитратах отсутствовала (оценивались дозы Милдроната 500 мг/сут. и 1000 мг/сут.) [84].

Включение Милдроната в комплексную терапию сопровождалось приростом ТФН при ВЭМ пробе, в частности, пороговая мощность увеличилась на 26 %.

При сравнительной оценке влияния терапии Милдронатом на интегральный показатель, характеризующий степень выраженности ЭД – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига К у больных стенокардией при проведении манжеточной пробы (рисунок 1), установлено, что значение К достоверно увеличивалось, а прирост диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе увеличивался с $7,7 \pm 0,5$ % до лечения до $9,4 \pm 0,3$ % ко 2 мес. терапии Милдронатом, что свидетельствует о повышении чувствительности эндотелия в ответ на манжеточную пробу и связано с увеличением NO-продуцирующей активности эндотелия. Однако у пациентов с тяжелой степенью ЭД (исходная степень дилатации плечевой артерии при манжеточной пробе $< 3,0$) препарат не оказывал выраженного влияния на коэффициент ЭД и прирост диаметра артерии. Препарат

сравнения триметазидин (70 мг/сут.) не оказывал ощутимого влияния на параметры ЭД при любых ее степенях.

При оценке динамики параметров ЭД у больных стабильной стенокардией, лечившихся Милдронатом, была выявлена прямая корреляционная связь уровня прироста диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе со степенью прироста пороговой нагрузки при выполнении ВЭМ пробы ($r=0,756$, $p<0,05$). В тоже время влияния Милдроната на содержание в плазме продуктов деградации NO-нитритов и нитратов выявлено не было.

Улучшение функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией сочеталось со снижением уровня липопероксидов в крови, в частности, концентрация диеновых конъюгатов (первичных продуктов перекисного окисления липидов крови) в результате 2-месячной терапии Милдронатом сократилась на 35 %.

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного, международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования – МИЛСС II (Милдронат и Стабильная Стенокардия) [85], в котором было продемонстрировано, что прием Милдроната при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни (КЖ) пациента. Целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности терапии Милдронатом (1000 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией в отношении симптомов ИБС при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Исследование МИЛСС II проводилось в соответствии с правилами “Качественной клинической практики” (ICH/GCP) и требованиями нормативных актов Европейского союза о I-IV фазах клинических исследований, в 37 исследовательских центрах четырех стран – Латвии, Литве, России и Украине. В исследовании участвовали 278 пациентов обоего пола с хронической ИБС (стабильной стенокардией) II-III ФК по классификации Канадского общества кардиологов. Период исследования составил 13 мес.: 4 нед. подготовительного периода и 12 мес. рандомизированной терапии – двойной слепой метод лечения. Основным объективным методом изучения ТФН была выбрана велоэргометрия (ВЭМ).

Все пациенты получали стандартное антиангинальное лечение: β-АБ, ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина – АРА). Через 12 мес. терапии среднее изменение общего времени нагрузки и максимально достижимой нагрузки по сравнению с исходным состоянием составило $55,05 \pm 88,01$ секунды и $7,78 \pm 13,90$ W в гр. пациентов, принимавших Милдронат, и $0,79 \pm 68,21$ сек и $0,10 \pm 12,40$ W в гр. получавших плацебо – различия между гр. были значимыми для обоих показателей ($p<0,001$).

Через 12 мес. время до возникновения депрессии сегмента ST на ≥ 1 мм и время до возникновения приступа стенокардии возросло с $425,63 \pm 160,97$ до $483,83 \pm 193,99$ сек и с $460,50 \pm 155,51$ до $490,50 \pm 207,27$ сек, в то время как в гр. плацебо – с $398,98 \pm 45,75$ до $425,98 \pm 159,12$ сек и с $443,29 \pm 148,23$ до $443,06 \pm 168,91$ сек (т. е. практически не изменилось), различия между гр. были статистически значимы ($p=0,01$ и $p=0,044$).

При длительном применении в течение 12 мес. Милдронат хорошо переносился больными, не было

выявлено статистически значимых различий между гр. по параметрам безопасности.

Результаты исследования МИЛСС II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает ТФН, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает КЖ пациентов.

Способность Милдроната повышать эффективность антиишемической терапии и улучшать КЖ у больных хронической ИБС подтверждено целым рядом исследований [86].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании больных с некоронарной локализацией атеросклероза исследовались 62 больных с периферической болезнью артерий, имеющих признаки перемежающейся хромоты [87], которые в течение 6 мес. принимали Милдронат (1000 мг/сут.) и лизиноприл, установлено, что Милдронат увеличивал абсолютное и начальное расстояние до появления признаков перемежающейся хромоты, улучшал функциональное состояние скелетной мускулатуры, прежде всего нижних конечностей.

Клинической реализацией перспектив использования цитопротекторов у больных АГ явилось открытое, рандомизированное исследование, посвященное оценке сравнительной эффективности Милдроната (750 мг/сут) либо триметазидина (70 мг/сут) при АГ, оптимизации процессов ремоделирования органов-мишеней и повышению антигипертензивной активности ИАПФ [88]. Шестимесячная комплексная терапия Милдронатом приводила к более выраженному уменьшению ТКИМ (на 16,2 %) в отличие от триметазидина (на 9,7 %) и монотерапии эналаприлом (9,5 %), ускоряло ремоделирование левого желудочка (ЛЖ): индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) к 6-му мес. лечения Милдронатом снизился на 16,8 %, а в группах сравнения снижение составило, 10,4 % и 10,6 %, соответственно, улучшала диастолическую функцию ЛЖ за счет повышения максимальной скорости пика (Е) раннего трансмитрального потока и сокращала время изоволиметрического расслабления ЛЖ (ВИВР) в отличие от групп сравнения.

Применение Милдроната в большем числе случаев способствовало нормализации суточного профиля (СП) АД, ускоряло достижение целевого уровня АД, в большей степени снижало индекс времени и индекс площади для САД и ДАД, что сочеталось с увеличением степени эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы и более ранним и выраженным снижением концентрации липопероксидов в крови при использовании Милдроната.

В последние годы опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности цитопротекторов при лечении АГ. Интерес к такого рода исследованиям и перспективность применения цитопротекторов у таких больных обусловлены многочисленностью органов-мишеней при АГ (миокард, эндотелий сосудистого русла), ведущую роль в поражении которых играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов, инициирующих эндотелиальную дисфункцию (ЭД), ангиопатию, склеротическое поражение артериального русла, ремоделированию ЛЖ с формированием систоло-диастолической дисфункции сердца и развитием ХСН. Учитывая способность цитопротекторов позитивно воздействовать на развитие ключевых

патологических механизмов формирования поражения органов мишеней (ПОМ), применение цитопротекторов при АГ представляется актуальным.

Особое значение цитопротекторы, в частности Милдронат, приобретают в первичной профилактике ССЗ у женщин в климактерическом периоде и менопаузе. Развивающийся в этой ситуации дефицит эстрогенов снижает секрецию эндотелиального NO, инициируя вазоспастические реакции, атерогенез, а также стимулирует свободнорадикальные процессы за счет избыточного окисления СЖК при гипоестрогенных дислипидемиях (ДЛП) и висцеральном ожирении (ОЖ). Формирующаяся на этом фоне гипергликемия также усугубляет атерогенные процессы. В этой связи Милдронат, с учетом его фармакодинамики, рассматривается как эффективное средство первичной и вторичной профилактики ЭД, АГ и атеросклероза у женщин в предменопаузальный и менопаузальный периоды [89].

Улучшение энергообмена в миокарде на фоне приема Милдроната при хронических формах ИБС сочетается с улучшением систоло-диастолической функции ЛЖ. В отдельных работах [84] было отмечено некоторое увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ и уменьшение давления в легочной артерии под влиянием Милдроната при стабильной стенокардии. Применение Милдроната 1000 мг/сут в течение 6 нед. у больных ХСН ишемического генеза, в сочетании с традиционной терапией приводило к более выраженному по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию ХСН, увеличению физической толерантности – величина пройденного пути при тесте с 6-минутной ходьбой (тбмх) увеличилась на 79 %, в группе сравнения – лишь на 55 %, увеличению ФВ и ударного объема – на 10 %, в отличие от 5 % в группе сравнения.

Особое значение кардиопротекторы приобретают при коронарной ангиопластике, т.к. проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием “оглушенного миокарда” с нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ, нарушения гемодинамики и появлению различных аритмий [90, 91].

Согласно современным взглядам, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в т.ч. при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов (КМЦ) [92]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, накопление избытка СЖК при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патохимических и патофизиологических изменений, ведущих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности КМЦ и развитию опасных нарушений ритма сердца [93].

Включение в состав традиционной лекарственной терапии Милдроната (750 мг/сут) у 149 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК (в 71 случае выполнено ЧКВ, в 78 случаях – КШ в условиях искусственного кровообращения) за 10-15 сут до предполагаемой реваскуляризации, приводило к 3 сут после реваскуляризации к снижению индекса нарушения локальной сегментарной сократимости ЛЖ (ИНЛС) на 15 %, в то время как в группе сравнения, не получавшей Милдронат, значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5 %. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения

Милдроната ИНЛС сократился на 14 %, в группе сравнения – на 2,5 %. После выполнения баллонной ангиопластики ИНЛС снизился на 19,5 % от исходного, а в группе сравнения – на 12 %. Включение в предоперационную подготовку Милдроната позволило после ангиопластики увеличить ФВ ЛЖ на 12 %, в группе сравнения в первые дни после операции изменений не зарегистрировано.

Результаты приведенной работы свидетельствуют о способности Милдроната уменьшать степень гибернации миокарда при хронической ишемии, что подтверждается повышением показателей общей и локальной сократимости ЛЖ и ускорением восстановления указанных параметров. Вместе с тем, авторами был описан эффект появления у отдельных больных новых зон гипокинезии после эффективной ангиопластики, что обусловлено активацией свободнорадикальных процессов в зоне реперфузии [80]. Однако в группе больных, получавших Милдронат при КШ, такие случаи были выявлены лишь у 10 % пациентов, а в группе сравнения – у 45 % больных.

Во время операции в группе сравнения наблюдалось значительное (до 40 %) повышение в крови вторичных продуктов деградации липопероксидов – малонового диальдегида (МД), сохраняющегося на высоком уровне в течение первых суток после КШ, что подтверждает развитие постреперфузионного окислительного стресса (ОС) [94].

Сахарный диабет (СД), является одним из ведущих ФР прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежит внутриклеточные нарушения метаболизма, существенно утяжеляет течение ИБС, способствует усилению ЭД, ускорению развития атеросклероза коронарных и магистральных артерий, усугублению гипоксии в миокарде, активации свободнорадикального окисления, утяжелению ОС на фоне угнетения ферментативных систем антиоксидантной защиты. В значительной мере нарушения углеводного обмена отражаются на течении ХСН [82, 95, 96]. В этой связи, применение цитопротекторов у больных ССЗ и СД представляется оправданным.

Итоги рандомизированного исследования [97] эффективности Милдроната (1г/сут в течение 3-х мес.) в составе комплексной терапии, включавшей и сахароснижающие средства, у 100 пациентов с ИБС ХСН II-III ФК по классификации ОССН 2002 и СД типа 2 (СД-2) в стадии компенсации либо субкомпенсации углеводного обмена показали, что КЖ по результатам Миннесотского опросника и ТФН по результатам т6мх у пациентов, которым дополнительно назначался Милдронат увеличилась, соответственно, на 20 % и 26,5 %, а в группе сравнения – на 10 % и 18,0 % ($p < 0,05$). Отмечено снижение под влиянием Милдроната содержания гликированного гемоглобина и улучшение липидного профиля, что выражалось в снижении в крови уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности на 26,9 % и 27,1 %, соответственно. Улучшение КЖ происходило в основном за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя изменения уровня АД и ЧСС не отмечено.

В исследовании установлено, что прием Милдроната сопровождался незначительным повышением активности ключевых антиокислительных ферментов (АОФ) в эритроцитах: каталазы на 18 %, СОД – на 12 %, в группе сравнения изменений активности указанных ферментов не обнаружено. Динамика активности АОФ сопровождалась

снижением в крови уровня продуктов перекисного окисления: в основной группе концентрация ДК сократилась на 41 %, в группе сравнения – лишь на 20 %.

Оценка влияния Милдроната на клиническое течение ХСН ишемического генеза у больных СД-2 с автономной кардиальной нейропатии (АКН) показала [98], что на фоне базисной терапии у больных ХСН и СД-2 с АКН Милдронат через 16 нед наблюдения уменьшал нарушения variability сердечного ритма, что выразилось в увеличении стандартного отклонения интервала RR в течение 24 ч (SDNN) на 46 % (с 28,3 мс до 41,2 мс) и уменьшение индекса сглаживания (SI) регуляторных систем на 28 % ($p < 0,05$); в группе сравнения значение SDNN увеличилось только на 20 %, SI – сократилось лишь на 12 %.

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих сердечного ритма было выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. Терапия Милдронатом оказала достоверное воздействие только на величину LF, на 31 %, в отличие от группы сравнения, где значение изменилось лишь на 7 %, при этом значении HF в обеих группах изменилось равнозначно – выросло на 30 %. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении Милдронатом. Милдронат улучшал адаптивные способности симпато-парасимпатических регуляторных систем к различным нагрузкам (ортостатический тест, проба Вальсальвы и др.).

Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АКН свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпато-парасимпатических влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики фатальных осложнений у этой категории больных.

В исследовании было подтверждена способность Милдроната при автономной кардиальной нейропатии с ХСН на фоне СД-2 увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции ЛЖ, что подтверждалось снижением степени тяжести СН и улучшением КЖ пациентов. Показана способность препарата уменьшать инсулинорезистентность и проявления ОС [99].

В ряде работ [86, 100] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей β -АБ, уменьшать частоту и продолжительность периодов аритмии, преимущественно желудочковой экстрасистолии, у больных ИБС. Наибольший эффект препарата наблюдался у больных не имеющих постинфарктного кардиосклероза и постинфарктной аневризмы ЛЖ.

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об универсальной способности Милдроната оказывать оптимизирующее влияние на энергетический обмен, уменьшая потребность ткани в кислороде, не зависимо от ее вида и локализации, что определяет показания и возможности использования Милдроната при ССЗ, сопровождающихся явлениями ишемии и гипоксии, активацией свободнорадикальных процессов, и позволяет в широко внедрять препарат в терапевтическую практику.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1(3):4-8.
2. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(6) ч. 1: 15-24.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45-50.
4. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов. Кардиология 2001; 4: 39-42.
5. Затеищиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; 40(2): 14-7.
6. Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998. Hypertension 2001; 38:827-32.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560-72.
8. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5: 551-8.
9. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Автореф дис докт мед наук 1999.
10. Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction. Res Commun Chem Phatol Pharmacol 1999; 64: 157-60.
11. Тимофеева Т.Н., Константинов В.В., Иванов В.М. и др. Результаты мониторинга артериальной гипертензии среди населения России с 2003-04 по 2005-07гг. Профил забол укреп здор 2008; 6 Прил. 1: 75.
12. Постановление Правительства РФ от 17 июля 2001 г. N 540 "О федеральной целевой программе "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации". Собрание законодательства Российской Федерации 2001; 31: 3280.
13. Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом. Словакофармацевт 1997; VII, 2: 38-44.
14. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. Изд-во СО РАМН; Новосибирск 1994; 58-77.
15. Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты. Автореф дис канд мед наук. Купавна 1994.
16. Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Тулева С.А. и др. Влияние цитохрома С на миокард во время реперфузии. Патол физиология и эксперим тер 1999; 4: 25-9.
17. Чирчиа С., Фрагассо Г., Дабровски П. и др. Влияние триметазидина на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Am J Cardiol 1998; 82: 137-9.
18. Костин В.И., Трубникова О.А., Абалмасов В.Г., Карпов Р.С. Влияние триметазидина на коронарный резерв, сократительную функцию миокарда и качество жизни у больных с кардиологическим синдромом Х. Клинич фармак тер 2001; 10(4): 78-80.
19. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Триметазидин – новое направление в цитопротекции миокарда. Клинич геронтол 1998; 1: 65-75.
20. Michaelides A, Vyssoulis G, Bonoris P, et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment. Cur Ther Res 1989; 3: 342-7.
21. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клинич геронт 1996; 1: 3-7.
22. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната. Эксперим и клинич фармакотер. Зинатне; Рига 1991; 19: 23-9.
23. Diaz M, Frei B, Vita J, Keaney J. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997; 337: 408-16.
24. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982; 62: 347-504.
25. Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. ПАО "Grindex"; Рига 2001.
26. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. и др. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина 1994.
27. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения). М.: Медицина 1989.
28. Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза. Кардиология 2002; 4: 58-67.
29. Denisov ET, Denisova TG. Handbook of Antioxidants. CRC Press, New York 2002.
30. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер 1999; 291-360.
31. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. Circ Res 1995; 77: 510-8.
32. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Мед новости 2008; 11: 7-13.
33. Козина А.А., Васюк Ю.А., Ющук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ИБС. Артер гипертенз 2003; 9(4): 124-7.
34. Azurna H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. Brit J Pharmacol 1986; 88: 411-5.
35. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. Circulation 1986; 74: 693-702.
36. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications. Circulation 1990; 81: 1161-72.
37. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 135-9.
38. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 113-7.
39. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидин в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. Тер архив 1996; 4: 20-8.
40. Steg P, Grollier G, Gallay P, et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis. Eur Heart J 1998; 19: 365.
41. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 205-7.
42. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 116-22.

43. Kirimoto T, Nobori N, Asaka Y, et al. Beneficial effect of MET-88, a γ -butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts. Arch Int Pharmacodyn Ther 1996; 331(2):163-78.
44. Nakano M, Kirimoto I, Asaka A, et al. Beneficial effects of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats. Fun-dam. Clin Pharmacol 1999; 13(5): 521-6.
45. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study. Cardiovasc Drugs and Therapy 1990; 4: 853-60.
46. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Болезн серд сос 2006; 3: 2-9.
47. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед 2006.
48. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии. Артер гиперт 2002; 2: 45-9.
49. Cowley A W Jr. The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. Am J Med 1980; 68(6): 906-16.
50. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension Hypertension 1990; 16(1): 89-101.
51. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. J Hypertens 2001; 19: 921-30.
52. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни. Артер гиперт 2003; 9(6): 202-5.
53. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens Suppl 1996; 14(5): 83-93.
54. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ 2001; 9(2): 88-90.
55. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. РМЖ 2002; 10(1):11-5.
56. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2(4): 26-30.
57. Busse R, Luckhoff A, Bassenge E. Endothelium-derived relaxing factor inhibits platelet activation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1987; 336: 562-6.
58. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. Clin Chem 1998; 44: 1809-19.
59. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF-dependent protein phosphorylation. Nature 1983; 306: 174-6.
60. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2009; 6 (80): 34-8.
61. Сисакян А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартаном на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертензией. Мед Вестник Эребуни 2007; 1(29): 85-91.
62. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г., Отделенов А.В. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ – возможности фиксированной комбинации Логимакс. РМЖ 2009; 17(8): 548-51.
63. Bluth EI, Stavros AT, Marich HW. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. J Radiographics 1988; 8: 487-506.
64. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432-7.
65. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антиоксиданты. Кардиология 1998; 6:4-19.
66. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. Кардиология СНГ 2006; 4: 267-70.
67. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилоторская Ю.А. и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. Кардиология и сердечнососуд хир 2009; 1: 4-9.
68. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation 2006; 113: 1708-14.
69. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. JACC 1998; 31: 1352-6.
70. Mak S, Newton GE. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts. Chest 2001; 120: 2035-46.
71. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А.и др. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда. Эксперим клин фармако-тер 1991; 19: 153-8.
72. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости. Україн вісн психоневрол 2006; 14, вип.2: 99-103.
73. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Российский кардиологический журнал 2009; 1: 49-56.
74. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. М.: МЗ России 2003.
75. Сорока Н.Ф., Ласкина О.В., Борис А.М. и др. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца? Рецепт 2000; 5: 131-4.
76. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования. Мед новости 2007; 6: 80-4.
77. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. Медиц неотлож сост 2007; 1(8): 73-8.
78. Голоколелова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью. Эксперимен клин фармако-тер 1991; 19: 159-63.
79. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; 6: 69-74.
80. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector mildronate in correcting myocardial dysfunction among stable angina patients after coronary revascularization. Russ J Cardiol 2009; 2 (76):54-8. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. Российский кардиологический журнал 2009; 2(76): 54-8.
81. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. Фарматека 2005; 13: 99-104.
82. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа. Кардиология 2004; 7: 90-7.
83. Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения. Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова 2004; 3: 57-9.
84. Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал 2007; 4 (66): 48-51.
85. Эффективность Милдроната® при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией. Фармакотерапия 2010; 5(141):62-5.

86. Drapkina O.M., Kozlova E.I. New methods of anti-ischemic therapy optimization. Russ J Cardiol 2010; 1 (81):82-4. Russian (Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии. Российский кардиологический журнал 2010; 1 (81):82-4).
87. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал 2011; 1 (87): 49-55.
88. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010;4 (84):83-92.
89. Tolstov S.N., Salov I.A., Mychka V.B. et al. Main therapeutic principles in premenopausal women. Russ J Cardiol 2011; 6 (92):98-104. Russian (Толстов С.Н., Салов И.А., Мычка В.Б. и др. Основные принципы ведения женщин в пременопаузе. Российский кардиологический журнал 2011; 6 (92):98-104).
90. Ferreira R., Burgos M., Llesuy S. et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia. Ann.Thorac.Surg. 1989; 48:77-84.
91. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning. Circulation 1998; 97:1848-67.
92. Taegtmeier H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy // Am.J.Cardiol. 1998; 82:54k – 60k.
93. Lopaschuk GD et al. Optimization of a metabolism of a cardiac muscle – new approaches to treatment of an ischemic heart trouble. Medikografija 1999; 21, 2: 21 – 8. Russian (Лопашук Г.Д. и др. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы – новые подходы к лечению ишемической болезни сердца. Медикография 1999; 21, 2: 21-8).
94. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Lusov V.A. Antioxidant effect of mildronate in patients after coronary revascularization. Russ J Cardiol 2009; 1 (75):31-7. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Российский кардиологический журнал 2009; 1 (75):31-7).
95. Balabolkin M.I. Diabetologija. M.: "Medicina" 2000. Russian (Балаболкин М.И. Диабетология. М.: "Медицина" 2000).
96. Dedov I.I. Diabetes as risk factor cardiovascular diseases. Serdechnaja nedostatochnost' 2003; 1:12-5. Russian (Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность 2003; 1:12-5).
97. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus. Russ J Cardiol 2010; 2 (82):45-51. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал 2010; 2 (82):45- 51).
98. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. Mildronate therapy in patients with chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and autonomous cardiac neuropathy. Russ J Cardiol 2009; 3 (77):69-75. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией. Российский кардиологический журнал 2009; 3 (77):69-75).
99. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shalaeva S.S., Fabritskaya S.V. New potential of pharmaceutical correction of cardiac autonomic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. Russ J Cardiol 2011; 5 (91):40-6. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С., Фабрицкая С.В. Новые возможности медикаментозной коррекции автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал 2011; 5 (91): 40-6).
100. Nikolenko T.A., Mihin V.P., Savel'eva V.V. Comparative antiarrhythmic activity of mexicor and mildronate in patients with IHD Sbornik trudov 74-j nauchnoj konferencii KGMU i ses. Centr.-Chernozem. nauch. centra RAMN i otdelenija RAEN. Kursk, 2009; 2: 73-5. Russian (Николенко Т.А., Михин В.П., Савельева В.В. Сравнительная антиаритмическая активность мексикора и милдроната у больных ИБС. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отделения РАЕН. Курск, 2009; 2: 73-5).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ

У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В данной статье рассматривается проблема высокой смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их осложнениями. Представлен обзор исследований, проведенных в сфере лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других ССЗ. В лечении применяются медикаментозные средства, обладающие цитопротективным эффектом, влияющие на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. Доказана целесообразность введения мельдония в комплексную терапию больных ХСН.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, цитопротекторы, метаболическое средство, мельдоний, Идринол.

G.N. GOROKHOVSKAYA, MD, Prof., V.L. YOON, A.S. SKOTNIKOV, PhD in medicine, A.I. MARTYNOV, MD, Prof., MAYCHUK, MD, Prof., FGBOU VO Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University of the Ministry of Health of Russia
EFFECTIVENESS OF MELDONIUM IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

This article discusses the relevance of the high mortality of cardiovascular diseases (CVD) and their complications. Provides an overview of research conducted in the field of treatment of chronic heart failure and other cardiovascular diseases. In treatment notes medications that possess cytoprotective effects that affect cellular metabolism, ionic homeostasis, structure and function of membranes. Proved the feasibility of the introduction of Meldonium in the complex therapy of patients with CHF.

Keywords: cardiovascular disease, congestive heart failure, cytoprotectors, metabolic means, meldonium, Idrinol.

Несмотря на существенные изменения принципов лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), ежегодно в мире от ее осложнений умирает около 7,2 млн человек. Основой для изменений терапии ИБС стали результаты ряда рандомизированных клинических исследований, в которых подтверждена способность лекарственных препаратов улучшать прогноз пациентов с ИБС за счет предотвращения развития осложнений в виде инфаркта миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

По результатам Фремингемского исследования частота ХСН удваивается каждое десятилетие, а ее наличие в 4 раза увеличивает риск летальных исходов и составляет от 15 до 50% ежегодно [2]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3–10 раз больше, чем в европейских странах [3]. Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то этот показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн человек.

В настоящее время лечение ИБС базируется на использовании антитромбоцитарных препаратов, статинов, бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), нитратов, антагонистов кальция. Однако применение препаратов гемодинамического и нейрогормонального действия, оптимизирующих соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, не обеспечивает достаточного удовлетворения в реальной клинической практике. Это может быть связано с тем, что возможности терапии по

этим направлениям ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, а также коморбидностью клинических ситуаций (метаболический синдром, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия и т.д.) [4].

Наличие у пациента с ХСН коморбидности значительно ухудшает прогноз основного заболевания. Так, по результатам популяционных и клинических исследований, риск смерти у пациентов с ХСН и СД 2-го типа увеличивается в 1,29–3,19 раза [5]. Одним из определяющих факторов прогрессирования и формирования неблагоприятного прогноза является присущая ХСН дисфункция эндотелия [6, 7]. Коморбидность не только отягощает, но и определяет сложность патогенетических путей формирования дисфункции эндотелия у больных с ХСН, что является следствием вовлеченности в процесс как макро-, так и микрососудистого русла [8]. Ключевая роль в патогенезе дисфункции эндотелия у пациентов с ХСН принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу, поэтому при лечении пациентов этой категории представляется перспективным применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом.

Медикаментозные средства, обладающие таким эффектом, должны влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. К цитопротекторам можно отнести большое число лекарственных препаратов и, прежде всего, средства, влияющие на энергетические процессы в клетке (триметазидин, мельдоний,

АТФ), антиоксиданты и антигипоксанты (токоферол, эмоксипин, витамин С), электроноакцепторы (цитохром С, рибофлавин), заместители холина, стимуляторы нейропептидной активности и др. Однако целенаправленным метаболическим эффектом обладают лишь некоторые из медикаментов для цитопротективной терапии – препараты, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК), так называемые р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) ингибиторы. Среди представителей этого нового класса лекарственных средств выделяют препараты первого (карнитин, триметазидин, ранолазин) и второго поколений (этомоксир, мельдоний). Все парциальные ингибиторы окисления СЖК частично ограничивают скорость их окисления, но делают это по-разному: первое поколение р-FOX ингибиторов (триметазидин) тормозит скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий, а второе (мельдоний) – ограничивает транспорт СЖК через мембраны кардиомиоцитов [9].

Свойства мельдония основаны на уменьшении интенсивности перекисного окисления липидов и повышении активности эндогенных антиоксидантов, нивелировании при этом последствий окислительного стресса [10]. Доказано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса. Помимо того, он проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином. Препарат обладает целым рядом плейотропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов [11].

Ключевая роль в патогенезе дисфункции эндотелия у пациентов с ХСН принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу, поэтому при лечении пациентов этой категории представляется перспективным применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом

Мельдоний снижает расход кислорода в организме в целом, обеспечивает процессы ишемического прекодиционирования за счет снижения скорости трансмембранного транспорта СЖК, ацил-СоА и ацилкарнитина в клетки, уменьшения потребления кислорода, замедления β-окисления ЖК и повышения скорости биосинтеза γ-бутиробетаина; индуцирует биосинтез NO в эндотелии кровеносных сосудов, уменьшая сопротивление периферических кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов, увеличивая эластичность мембран эритроцитов; позволяет минимизировать метаболический ацидоз, развивающийся в результате активации анаэробного гликолиза и накопления молочной кислоты. Именно поэтому ряд российских специалистов считает, что применение препаратов блокирует парциальное окисление СЖК – р-FOX-ингибиторов и непосредственно влияет на метаболизм ишемизированного миокарда, позволяя сократить метаболические нарушения, которые лежат в основе дестабилизации ИБС [12, 13].

Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II), ИМ, отмечены его положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов, в т. ч. у пожилых пациентов [14–16].

Свойства мельдония основаны на уменьшении интенсивности перекисного окисления липидов и повышении активности эндогенных антиоксидантов, нивелировании при этом последствий окислительного стресса. Доказано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса

М.Н. Михайловой и соавт. проведено обсервационное исследование, в которое были включены 30 пациентов с ИБС, получавших стандартную терапию (β-блокаторы, иАПФ, ацетилсалициловая кислота, диуретики) [17]. На этом фоне к лечению был добавлен препарат мельдоний в дозе 1000 мг/сут. На фоне комплексного лечения в 59% случаев отмечено улучшение общего самочувствия, в ряде случаев – прекращение ангинозных болей. Среднее количество приступов стенокардии в течение суток к концу 4-й нед. сократилось с 19,5 (0,7 на человека) до 11 (0,4 на человека), что составило 43,5%. Улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику отметили 30% больных. Толерантность к физической нагрузке в начале лечения составляла в среднем 280 м, по окончании терапии – 288 м. Авторами отмечено, что клинический эффект применения препарата мельдония проявлялся на 5–7-е сут лечения и достигал максимума к концу 3-й нед.

И.Г. Гордеевым и соавт. исследовано 149 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) в возрасте от 41 до 75 лет, которым проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство [18]. Пациентам 1-й группы (n = 79 человек) к лекарственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде был добавлен мельдоний в дозировке 750 мг/сут в течение 3-х дней, затем по 750 мг/сут 2 р./нед. 2-я группа была контрольной (n = 70 человек), включенные в нее пациенты не получали лекарственных препараты метаболического действия. Включение мельдония в состав традиционной лекарственной терапии приводило после реваскуляризации к снижению индекса нарушения локальной сегментарной сократимости ЛЖ (ИНЛС) на 15%, в то время как в группе сравнения, не получавшей мельдоний, значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5%. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения мельдония ИНЛС сократился на 14%, в группе сравнения – на 2,5%. После выполнения баллонной ангиопластики ИНЛС снизился на 19,5% от исходного, а в группе сравнения – на

12%. Включение в предоперационную подготовку мельдония позволило после ангиопластики увеличить фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 12%, в группе сравнения в первые дни после операции изменений не зарегистрировано.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании МИЛСС изучен эффект воздействия мельдония на толерантность к физической нагрузке [19]. В исследование включено 512 пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты были разделены на 4 группы: 3 группы получали стандартную терапию и мельдоний, 4-я группа – стандартную терапию и плацебо. В группе с дозой мельдония 100 и 300 мг увеличение продолжительности нагрузки составило $2,12 \pm 108,45$ и $11,48 \pm 62,03$ с соответственно, в группе плацебо – $7,10 \pm 81,78$ с. Статистических различий между группами не выявлено. Среди пациентов, получавших мельдоний в дозе 1000 мг/сут, зарегистрировано статистически значимое увеличение продолжительности физической нагрузки на $35,18 \pm 53,29$ с ($p = 0,002$).

Рядом исследований доказано целесообразное применение мельдония в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической ХСН [20].

Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие

М.Е. Стаценко и соавт. было проведено открытое рандомизированное исследование по изучению влияния мельдония (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в составе комбинированной терапии на течение восстановительного периода раннего постинфарктного периода (РПИП) у больных с ХСН. В исследование включили 60 пациентов (мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет) на 3–4-й нед. после перенесенного ИМ с наличием симптомов ХСН II–III ФК (ОССН, 2002). После разделения методом простой рандомизации на 2 группы пациентам 1-й (основной) группы ($n = 30$) в дополнение к базисной терапии ИБС (эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, спиронолактон, торасемид, симва-статин, при необходимости антагонисты кальция, нитраты) назначали мельдоний в дозе 1000 мг/сут внутривенно. Пациенты 2-й (контрольной) группы ($n = 30$) получали только базисную терапию. Продолжительность исследования составляла от 10 до 14 дней (в среднем $12,4 \pm 0,8$ дня). По окончании исследования выявлено, что мельдоний (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в составе комбинированной терапии у больных с ХСН оказывает позитивное влияние на течение восстановительного периода: уменьшает проявления ХСН, что сопровождается увеличением результатов теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), снижением тяжести ФК ХСН и уменьшением содержания в крови больных уровня NT-proBNP; обладает антиишемическим и антиаритмическим эффек-

тами, что улучшает клиническое состояние пациентов в РПИП благодаря достоверному снижению частоты приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме нитратов, уменьшает количество эпизодов аритмии и ишемии; благоприятно влияет на структурно-функциональные параметры сердца (уменьшается число пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, улучшается диастолическая функция сердца); оказывает нормализующее влияние на основные показатели variability ритма сердца (BPC), увеличивает число больных с нормотонией и достоверно уменьшает число больных с гиперсимпатикотоническим вегетативным тонусом, что сопровождается увеличением числа больных с нормальной вегетативной реактивностью (BP) и значимым уменьшением числа пациентов с гиперсимпатикотоническим типом BP [21].


Также положительные результаты были достигнуты в исследовании парентерального введения мельдония (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у больных с ХСН и СД 2-го типа, в котором приняли участие 90 больных (мужчины и женщины) СД 2-го типа с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $12,3 \pm 1,67\%$. Все пациенты были распределены методом простой рандомизации на 2 группы по 45 человек: 1-я (основная) группа – пациенты с ХСН и СД 2-го типа, которые получали бисопролол, эналаприл, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, симва-статин, при необходимости – торасемид, спиронолактон и нитраты, базисную сахароснижающую терапию, дополнительно цитопротектор мельдоний (Идринол для внутривенного введения) 1 р/сут по 500 мг (5 мл) в течение 10–14 дней. 2-ю группу (контрольную) составили пациенты с ХСН и СД 2-го типа, принимавшие только препараты для базисной терапии ХСН ишемической этиологии и базисной терапии СД 2-го типа. В результате исследования в 1-й группе на фоне дополнительной терапии мельдонием (Идринолом) наблюдалась положительная динамика эластических свойств магистральных сосудов у больных ХСН и СД 2-го типа по статистически значимым показателям скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Мельдоний способствовал достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина, липидов очень низкой плотности, что имеет принципиальное значение для больных ХСН и СД 2-го типа [22]. Сходные данные получены З.А. Суслиной и соавт. [23], которые отметили, что мельдоний повышал эффективность сахароснижающих препаратов, снижал уровень глюкозы крови, проявлял антиоксидантный эффект у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа.

Идринол (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) выпускается в виде раствора для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения 100 мг/мл, 5 мл ампулы № 10, а также в капсулированной форме по 250 мг № 40. Капсулы рекомендуется применять в комплексной терапии у кардиологических больных по 500 мг – 1 г в сутки курсом лечения в 4–6 нед. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, антиги-

пертензивными средствами и периферическими вазодилататорами. Можно сочетать с антиангинальными лекарственными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими препаратами, диуретиками, бронхолитиками. Усиливает действие коронародилатирующих и некоторых антигипертензивных средств, сердечных гликозидов. Из побочных эффектов редко могут быть аллергические реакции (кожный зуд, высыпания, покраснения, отек лица), диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение артериального давления. Идринол не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме, поэтому его применение при лечении острого ИМ и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях не является строго необходимым.

После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность – 78%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения при приеме внутрь зависит от дозы и составляет 3–6 ч. Среди противопоказаний отмечаются гиперчувствительность, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и внутричерепных опухолях), беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет.

В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребление в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфорной кислоты; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиливается синтез γ -бутиробетаина, который обладает сосудорасширяющими свойствами. Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. У больных с ХСН повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии.

Благодаря своим свойствам мельдоний в комплексной терапии помогает сократить сроки пребывания больного в стационаре и улучшает прогноз заболевания. Рядом исследований в этом направлении доказана статистически значимыми показателями целесообразность введения в базисную терапию данного препарата. 

ЛИТЕРАТУРА

- Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А., Малышева А.М., Полянская Ю.Н., Деев А.Д. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «Прогноз ИБС». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013, 12(1): 32–39.
- Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Клевцова Н.Ю. Применение небиволола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности больных с кардиопульмональной патологией. *Consilium Medicum*, 2011, 13(1): 63–68.
- Фролова Э.Б., Яшев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. *Вестник современной медицины*, 2013, 6(2): 87–93.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечащий врач*, 2012, 7: 62.
- MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008, 29(10): 1224–1240.
- De Berrazuela JR, Guerra-Ruiz A, Garcia-Unzueta MT et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 477–483.
- Shechter M, Matetzky S, Arad M et al. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 588–593.
- Umemura T, Kawamura T, Hotta N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: a possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. *J Diab Invest*, 2016, doi: 10.1111/jdi.12545.
- Скотников А.С., Гороховская Г.Н., Шилос А.М., Юн В.Л., Хамурзова М.А. Превентивная цитопротекция при социально значимых заболеваниях. *Терапевтический архив*, 2015, 87(8): 29–43.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 1 (75): 31–37.
- Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В. и др. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Consilium Medicum (кардиология)*, 2010, 12 (10): 76–82.
- Напалков Д.А., Жиленко А.В. Цитопротекция в кардиологии: миф или реальность? *Фарматека*, 2013, 6: 111–115.
- Пономарев В.В., Хомиченко Т.В., Крюкова О.В. Эффективность милдроната в лечении пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью. *Медицинские новости*, 2013, 1(20): 51–54.
- 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): 1–8.
- Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Квинь*, 2010, 7: 236.
- Dzerve V, 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, 47(10): 544–51.
- Михайлова М.Н., Красильникова И.П., Костромина М.А., Пустозеров В.Г. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике. *Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача*. 2009, 9: 20–21.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. *РКЖ*, 2009, 2(76): 54–58.
- A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I" Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group. *Medicina (Kaunas)*, 2011, 47(10): 544–551.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа и автономной кардиальной нейропатией. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 3(77): 69–75.
- Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Терапевтический архив*, 2014, 8(4): 30–35.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2017, 57(4): 58–63.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*, 2005, 12: 68–71.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИЛДРОНАТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

ИЛЬДУС АНВАРОВИЧ ЛАТФУЛЛИН, докт. мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней № 2

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА ПОДОЛЬСКАЯ, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

ГЕННАДИЙ ПЕТРОВИЧ ИШМУРЗИН, ассистент кафедры внутренних болезней № 2

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

Реферат. Целью исследования явилось изучение влияния терапии милдронатом на клинико-функциональные показатели в остром периоде инфаркта миокарда с оценкой качества жизни у 80 пациентов. Установлено, что применение милдроната в комплексном лечении инфаркта миокарда благоприятно влияет на динамику сегмента ST и зубца T в остром периоде, что позволяет повысить толерантность к физическим нагрузкам, улучшению сократительной способности миокарда левого желудочка, повышает качество жизни больных и хорошо переносится больными.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, милдронат, качество жизни.

EFFICACY OF MILDRONATE IN THE ACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL INFARCTION

I.A.LATFOULLIN, A.A.PODOLSKAYA, G.P.ISHMOURZIN

Abstract. Study focused on the effect of mildronate therapy on clinical and functional parameters in the acute period of myocardial infarction (MI) with an assessment of life quality at 80 patients. It is fixed that including of mildronate to the complex therapy of MI congenially influences to the ST segment dynamics in the acute period MI, allows to increase tolerance to patients with moderate, promotes improvement of systolic ability of a left ventricle, improvement life quality and well tolerated by patients.

Key words: myocardial infarction, mildronate, life quality.

Основным патофизиологическим механизмом ишемической болезни сердца (ИБС) и, в частности, острого инфаркта миокарда (ОИМ) является острое нарушение равновесия между уровнем коронарного кровотока и потребностью миокарда в кислороде вследствие атеросклеротического процесса в коронарных артериях. При ишемии на фоне выраженной окклюзии кровеносных сосудов возможности вазодилатационной терапии ограничены, что требует дополнительного снижения как возбудимости миокарда, так и частоты сердечных сокращений. Все перечисленное приводит к развитию сердечной недостаточности и существенному снижению качества жизни больных, перенесших инфаркт миокарда. По этой причине в настоящее время в лечении

больных ОИМ наряду с традиционными антиангинальными, антиагрегантными и антикоагулянтными средствами стали использовать миокардиальные протекторы [2]. К этой группе относятся препараты: *триметазидин*, *милдронат*.

Препараты этого класса обеспечивают уменьшение потребности ишемизированного миокарда в кислороде за счет оптимизации энергообмена при определенном остаточном уровне кровоснабжения (в том числе в периинфарктной зоне) путем уменьшения окисления жирных кислот в митохондриях и стимуляции гликолиза, требующего на 13% меньше молекул кислорода. Это позволяет сохранить жизнеспособность миокарда в зоне ишемии [2].

В условиях гипоксии процессы ишемического повреждения миокарда усугубляются под влиянием повышенного выброса катехоламинов при физическом и эмоциональном напряжении, которые активизируют свободнорадикальное окисление жирных кислот с накоплением промежуточных продуктов, опасных для организма (ацилкарнитина, ацил-СоА), так как они повреждают клеточную мембрану и блокируют доставку аденозинтрифосфата (АТФ) к органеллам клетки из митохондрий. В результате этого происходит апоптоз клеток, даже если запасов АТФ достаточно для их функционирования в течение некоторого времени. Для предотвращения этого процесса необходимо либо улучшение их кровоснабжения, либо ограничение синтеза карнитина как основного фактора, определяющего интенсивность использования длинноцепочечных жирных кислот.

Милдронат тормозит транспорт свободных жирных кислот (СЖК) к месту их окисления внутри митохондрий. Это достигается путем обратимого ингибирования γ -бутиробетаингидроксилазы, которая контролирует биосинтез переносчика СЖК — карнитина. Таким образом, милдронат предотвращает накопление опасных метаболитов СЖК, которые способны ингибировать саркоплазматическую Ca^{2+} -АТФазу, изофосфатидилхолинтрансацилазу и саркоплазматическую Na^+ , K^+ -АТФазу, нарушая транспорт ионов в кардиомиоцитах, а также адениннуклеотидтранслоказу (насос АТФ) и нормализует функции ионных насосов и насоса АТФ [2].

В результате предотвращения милдронатом фрагментов активированных жирных кислот активизируется более интенсивное использование глюкозы, в частности, за счет повышения активности гексокиназы. Наряду с этим милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы.

Целесообразное применение милдроната для лечения сердечно-сосудистых заболеваний было продемонстрировано в ряде клинических исследований [1, 3—8].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда.

Задачи исследования:

- влияние милдроната на липидный спектр крови: общий холестерин (ОХ), β -липопротеиды (β -ЛП), триглицериды (ТГ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП);
- влияние милдроната на сократимость миокарда и фракцию выброса;
- влияние милдроната на клиническое состояние пациентов, качество жизни и толерантность к физической нагрузке.

Материал и методы. В исследование были включены 80 пациентов, которые были разделены на 4 группы: 1-я группа — больные ОИМ с зубцом Q или комплексом QS [16 мужчин и 4 женщины в возрасте ($44 \pm 2,4$ — $76,9 \pm 0,8$) года]; 2-я группа — больные ОИМ без зубца Q [12 мужчин и 8 женщин в возрасте ($42 \pm 1,3$ — $75,4 \pm 1,6$) года]; 3-я группа — больные ОИМ с зубцом Q или комплексом QS на стандартной терапии [11 мужчин и 9 женщин в возрасте ($36 \pm 1,3$ — $76 \pm 1,1$) года]; 4-я группа — больные ОИМ без зубца Q на стандартной терапии [13 мужчин и 7 женщин в возрасте ($39 \pm 2,4$ — $73,9 \pm 0,8$) года].

Оценивали субъективные ощущения (уменьшение основных симптомов: количество ангинозных присту-

пов, одышка, слабость, сердцебиение, переносимость физической нагрузки) и объективный статус пациентов (осмотр, показатели жизненно важных органов, параметры гемодинамики). Качество жизни оценивали по опроснику Ю.В. Мареева.

Критериями включения являлись пациенты обоих полов старше 18 лет с длительностью болевого синдрома более 30 мин, с подъемом сегмента ST более 1 мм в двух и более отведениях от конечностей, либо более 2 мм в двух и более смежных грудных отведениях, либо впервые или предположительно впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса. В исследование не включались пациенты с повышенной чувствительностью к препарату, с повышенным внутричерепным давлением, с гипертонией и с диагностированными злокачественными новообразованиями.

Пациенты всех групп получали стандартную терапию ИМ: аспирин, β -адреноблокаторы, нитраты, иАПФ. 1-я и 2-я группы пациентов получали на фоне стандартного лечения милдронат по следующей схеме: 0,5—1,0 г в день внутривенно в течение 10 дней, затем по 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 18 дней.

Диагноз ОИМ верифицирован согласно рекомендациям ВНОК (2008). Эффективность милдроната оценивалась по субъективным ощущениям пациентов (количество ангинозных приступов, одышка, слабость, сердцебиение, переносимость физической нагрузки), параметрам гемодинамики (ЧСС, АД), показателям липидного спектра крови — общий холестерин (ОХС), ХС липидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицериды (ТГ), ХС липидов высокой плотности (ХС ЛПВП), данные ЭКГ и ЭхоКГ в динамике.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica v. 6.0. Оценивали стандартное отклонение, критерий Стьюдента для проверки гипотезы о равенстве средних значений.

Результаты и их обсуждение. При лечении милдронатом существенного влияния на ЧСС не наблюдалось ($p > 0,05$), достоверной динамики АД как систолического ($p > 0,05$), так и диастолического ($p > 0,05$) зарегистрировано не было.

Анализ данных ЭКГ динамики ОИМ у пациентов групп сопоставления позволил установить, что средние сроки формирования подострой стадии ОИМ (возвращение сегмента ST к изолинии) были на 5,4 сут ОИМ у пациентов групп лечения милдронатом и на 5,5 сут заболевания — у пациентов на стандартной терапии. Достоверная динамика также выявлена в сроках формирования зубца T на ЭКГ: у пациентов 1-й и 2-й групп это время составило 1,2 сут, тогда как в группах сравнения — 2,3 сут ($p = 0,049$).

У пациентов при лечении милдронатом в течение 1 мес достоверного уменьшения КДР ЛЖ выявлено не было, но наметилась тенденция к повышению ФВ ЛЖ с 52,9 до 54,8%. Однако полученный результат не достоверен ($p > 0,05$). Других существенных изменений по данным ЭхоКГ выявлено не было.

Выраженного влияния на липидный спектр в исследуемых группах по сравнению с группами сравнения также не наблюдалось.

Количество ангинозных приступов на стандартной терапии и с включением милдроната отличались достоверно. Так, в 1-й группе частота ангинозных приступов составила 8, во 2-й группе — 5 в первые 7 дней; в 3-й и 4-й группах — 11 и 9 соответственно. Количество приема нитроглицерина сублингвально недостоверно было

больше (в среднем на 2 таблетки) в группах на стандартной терапии ИМ (особенно у пожилых пациентов). В группах лечения милдронатом не было зафиксировано тяжелых повторных ангинозных приступов, в отличие от групп сравнения (у 3 пациентов с ОИМ с зубцом Q и у 1 пациента с ОИМ без зубца Q развилась ранняя постинфарктная стенокардия).

Анализ качества жизни выявил недостоверное повышение показателей, ограничивающих социальную активность, и уменьшение слабости, повышение переносимости физической нагрузки, улучшение памяти у пациентов в основных группах.

Таким образом, наши исследования дополнили ранее установленные эффекты милдроната. Несомненно, что препарат является перспективным и достаточно эффективным средством цитопroteкции при заболеваниях, где имеется ишемия тканей. Среди них, безусловно, основное место занимают сердечно-сосудистые заболевания, в частности, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда. Вместе с тем милдронат не является средством скорой помощи, но, несомненно, его следует включать в схемы лечения больных с ишемизацией тканей, так как он обеспечивает экономное использование клетками кислорода, что очень важно при ИМ. Учитывая безопасность и хорошую переносимость препарата, его также можно использовать с целью улучшения когнитивных функций головного мозга и при повышенных физических нагрузках.

Выводы:

- включение в комплексную терапию ОИМ милдроната позволяет ускорить динамику ЭКГ;
- повышает качество жизни пациентов;
- терапия милдронатом не выявила случаев аллергических реакций и хорошо переносится больными.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арутюнов, Г.П.* Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда / Г.П. Арутюнов, Д.В. Дмитриев, А.С. Мелентьев // Клиническая геронтология. — 1996. — № 1.
2. *Дамброва, М.* Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса / М. Дамброва, Д. Дайя, Э. Лиепиньш [и др.] // Врачебное дело. — 2004. — № 2.
3. *Карпов, Р.С.* Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.В. Врублевский // Кардиология. — 2000. — № 6. — С.69—74.
4. *Сергиенко, И.В.* Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения / И.В. Сергиенко, В.В. Малахов, В.Г. Наумов // XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тез. — 2005. — С.544.
5. *Сорока, Н.Ф.* Эффективен ли милдронат в комплексном лечении сердечной недостаточности у больных ИБС? / Н.Ф. Сорока, О.В. Ласкина, А.М. Борис [и др.] // Рецепт. — 2000. — Т. 5, № 14. — С.131—134.
6. *Ярохно, Н.Н.* Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда / Н.Н. Ярохно, А.А. Рифель, А.А. Бураков [и др.] // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — № 3. — С.107—112.
7. *Skarda, I.* Modulation of myocardial energy metabolism with mildronate — an effective approach in the treatment of chronic heart failure / I. Skarda, D. Klinecare, V. Dzerve [et al.] // Proc. Latvian. Acad. Sci., Sect. B. — 2001. — Vol. 55, № 2/3. — P.73—79.
8. *Vetra, A.* Combined treatment of neurologic patients: enhancement of early rehabilitation results due to inclusion of mildronate / A. Vetra, M. Sefere, I. Skarda [et al.] // Proc. Latvian. Acad. Sci., Sect. B. — 2001. — Vol. 55, № 2/3. — P.80—85.

М.А. ДОМАШЕНКО¹, к.м.н., М.Ю. МАКСИМОВА², д.м.н., профессор

¹ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

² Научный центр неврологии, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛЬДОНИЯ

ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В статье представлен критический обзор исследований мельдония при хронических цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, нейропротекция, мельдоний.

M.A. DOMASHENKO¹, PhD in medicine, M.Yu. MAKSIMOVA², MD, Prof.,

¹ S.P. Botkin Municipal Hospital, Moscow

² Research Center of Neurology, Moscow

MELDONIUM EFFICACY IN CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES

The evidential base of meldonium in chronic cerebral ischemia is critically reviewed in the article.

Keywords: chronic stroke, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, meldonium.

Хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), а также последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) являются значимой медико-социальной проблемой. В первом случае это обусловлено прогрессирующим развитием когнитивных и двигательных нарушений, а также значительным снижением качества жизни пациентов, а во втором – развитием стойкой инвалидизации с потерей трудоспособности у выживших после инсульта пациентов [1]. Более того, улучшение оказания помощи пациентам в остром периоде инсульта, а также старение населения и увеличение в популяции числа лиц с факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний делают проблему оказания помощи пациентам с хроническими ЦВЗ еще более актуальной [2, 3]. В 2014 г. заболеваемость ЦВЗ составила 6 102,2 случая на 100 тыс. человек населения [4]. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение их прогрессирования и улучшение качества жизни таких пациентов являются важнейшими задачами современной ангионеврологии.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен еще в конце 1950-х гг. сотрудниками Института неврологии АМН Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения ткани мозга. В последние годы в литературе идет активная дискуссия по поводу целесообразности применения этого термина, прежде всего в связи с его отсутствием в Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-Х). ДЭ – группа хронических сосудистых заболеваний головного мозга, развивающихся вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в т. ч. и «немых» инфарктов головного мозга), а также медленного прогрессирующего

ухудшения кровоснабжения ткани мозга. В МКБ-Х данные состояния классифицируются в рубриках I67.2 («Церебральный атеросклероз»), I67.3 («Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия»), I67.8 («Другие уточненные поражения сосудов головного мозга»), а также I69.3 («Последствия инфаркта мозга»).

Диагноз ДЭ устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ) и др.) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с субъективными и общемозговыми симптомами (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта). В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью. Прогрессирование неврологических и психических расстройств может быть вызвано устойчивой и длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с клинической симптоматикой (в виде ОНМК) или субклинически. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [5, 6].

Терапия пациентов с ДЭ включает профилактику инсульта, а также использование препаратов, направленных на улучшение качества жизни. С учетом того, что основную часть больных с ДЭ составляют люди пожилого и старческого возраста, очевидна необходимость адекватной терапии сопутствующих соматических заболеваний, течение которых существенно влияет на нервно-психический статус. Лечение атеросклероза, АГ, сопутствующих соматических заболеваний должно проводиться совместно с соответствующими специалистами и включать назначение антиагрегантов (у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, при атеросклерозе с

преимущественным поражением брахиоцефальных артерий), непрямых антикоагулянтов (у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт вследствие мерцательной аритмии, в ряде случаев при коагулопатии), гипотензивных препаратов, статинов и др. Указанные препараты назначаются прежде всего с целью первичной или вторичной профилактики ишемических НМК. Обоснованность их использования доказана результатами ряда многоцентровых международных плацебо-контролируемых исследований, а также нашла отражение в европейских [7] и североамериканских [8, 9] рекомендациях по профилактике инсульта. Очевидно, что адекватная профилактика ишемических НМК у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) не только улучшает прогноз жизни больных. Большинство препаратов, назначаемых с целью профилактики инсульта, уменьшая риск развития инфарктов (в т. ч. «немых» или повторных) головного мозга, оказывают положительное влияние на клинические проявления хронических ЦВЗ, в частности, способствуя уменьшению прогрессирования когнитивных и экстрапирамидных расстройств.

Особое место в лечении хронических ЦВЗ занимают цито-нейропротекторные препараты. Как известно, под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т. е. предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [10]. Прогрессирующее течение АГ, атеросклероза, особенно у пациентов, перенесших НМК, сопряжено с такого рода процессами, вследствие чего применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрорегенеративными эффектами, патогенетически обоснованно при хронических ЦВЗ.

В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью

Вместе с тем, как и у пациентов с ОНМК, существует ряд спорных моментов в отношении доказательной базы назначения данной категории лекарственных средств [1, 11]. С одной стороны, это связано с отсутствием адекватных экспериментальных моделей ХИМ, воспроизводимых у пациентов с ДЭ. С другой стороны, определенные сложности при разработке клинических исследований нейропротекторных препаратов у пациентов с хроническими ЦВЗ связаны с отсутствием адекватных неврологических шкал и опросников, отражающих степень выраженности неврологической симптоматики (за исключением ряда валидизированных

шкал оценки когнитивных нарушений, таких как MoCA-тест, шкала ADAS-Cog и др.). Более того, у значительной категории пациентов с ДЭ в клинической картине заболевания превалирует субъективная симптоматика, количественная оценка которой также является весьма необъективной (даже при использовании визуальных аналоговых шкал и опросников качества жизни). Тем не менее данная группа лекарственных средств является одной из самых широко назначаемых в реальной клинической практике.

На настоящий момент накоплен значительный опыт использования различных по механизму действия препаратов у пациентов с ХИМ (как начальных форм недостаточности кровоснабжения мозга, так и умеренных когнитивных расстройств и сосудистой деменции), большинство из которых проводилось на базе отечественных лечебно-профилактических учреждений специалистами ведущих неврологических школ [1].

Одним из примеров цитопротекторных препаратов, широко применяемых в ангионеврологической практике в странах СНГ, Латвии и Литве, является Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний), созданный в Институте органического синтеза Латвии И. Я. Калвиньшем с сотрудниками.

Милдронат относится к классу парциальных ингибиторов окисления жирных кислот (ЖК) и является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин, обеспечивающий транспорт длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий к месту их окисления в митохондриальном матриксе. Снижение концентрации карнитина в организме тормозит проникновение длинноцепочечных ЖК в митохондрии. Поэтому при применении Милдроната интенсивность β -окисления свободных ЖК существенно снижается.

Снижение концентрации карнитина является эндогенным сигналом, включающим адаптационный в отношении ишемии механизм – активацию и экспрессию вовлеченных в аэробный гликолиз клеточных рецепторов, транспортных систем и ферментов. Этот механизм лежит в основе широко известного феномена прекодиционирования, заключающегося в том, что короткие эпизоды ишемии «тренируют» и адаптируют ткани к ишемии. Таким образом, индуцированное Милдронатом снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления.

За последние годы был опубликован целый ряд доклинических экспериментальных и клинических исследований, которые в существенной степени дополнили представления о механизмах влияния Милдроната на центральную и периферическую нервную систему и о возможностях его клинического применения. Можно выделить два основных пути влияния Милдроната на нервную систему: непосредственное (за счет участия в процессах утилизации АТФ, окисления липидов и захва-

та глюкозы; подавления образования свободных радикалов и эндогенных нейротоксинов; нормализации экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза; потенцировании действия инсулина; возможной стабилизации гематоэнцефалического барьера и противовоспалительных механизмах), а также системное метаболическое и антиишемическое действие (за счет положительного влияния на функциональную способность миокарда; коррекции процессов биосинтеза оксида азота; участия в регуляции обмена глюкозы, в липидном обмене; улучшения агрегации форменных элементов и реологических свойств крови) [12].

Под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, то есть предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения

Клиническая эффективность Милдроната для лечения ишемического инсульта была показана в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [13–17]. В исследовании клинической эффективности Милдроната у пациентов с ишемическим инсультом, проведенном коллективом авторов из Научного центра неврологии [18], оценивалось его влияние на динамику неврологических и нейропсихологических нарушений в сочетании с исследованием состояния процессов перекисного окисления липидов. Препарат назначался внутривенно капельно в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней. Были продемонстрированы улучшение нейродинамических процессов, прежде всего общей активности и внимания, увеличение темпа выполнения заданий, переключаемости, улучшение оперативной памяти. Меньшей динамике подвергались очаговые неврологические нарушения, которые были обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было достаточно заметным и значительным. В первую очередь это касалось негрубых двигательных нарушений, дизартрии и моторной афазии.

В продолжение вышеописанного исследования в том же учреждении было проведено развернутое исследование клинической эффективности и антиоксидантной активности Милдроната в большей дозировке (1 000 мг/сут). В качестве препарата сравнения был выбран реополиглюкин (400 мл/сут). В исследование были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе в течение первых 48 ч от момента появления неврологических симптомов. Группа активного лечения (Милдронат) составила 30 больных, контрольная группа (реополиглюкин) – 30. Все пациенты получали базисную антиагрегантную, антиги-

пертензивную, кардиальную и сахароснижающую (при наличии сахарного диабета (СД)) терапию. В схему лечения не включались вазоактивные, ноотропные и психотропные препараты. В течение первых 20 дней ишемического инсульта назначались ежедневные внутривенные инфузии Милдроната в вышеуказанной дозе, затем препарат назначался перорально по 1 000 мг/сут в течение 8 нед. Авторы пришли к заключению, что Милдронат в дозе 1 000 мг уже в течение 20 дней статистически значимо уменьшает выраженность неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом. Парентеральный прием Милдроната в суточной дозе 1 000 мг в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта способствует улучшению когнитивных функций (преимущественно памяти и внимания) по данным нейропсихологического обследования [19].

Эти наблюдения подтверждают и дополняют исследование А. Савченко и Н. Захаровой [20], определившее клиническую эффективность и безопасность применения Милдроната в комбинации с базисной терапией при лечении последствий ОНМК. Было обследовано 22 пациента с последствиями ишемического инсульта в каротидном бассейне. Препарат назначался в суммарной дозе 1 г/сут на протяжении 6 нед. Авторы пришли к заключению, что 6-недельный курс Милдроната хотя и не оказывает влияния на трофические преобразования поврежденного мозга, но существенно воздействует на снижение выраженности неврологических нарушений (шкалы Карновского и Оргогозо), астенические состояния, дисфорию, когнитивные функции (внимание, память), качество жизни (мобильность, самообслуживание, бытовая активность).

Целый ряд работ посвящен клинической эффективности Милдроната при хронических формах НМК. В исследовании Б. Абеуова и соавт. внутривенное введение препарата в суммарной дозе 500 мг/сут пациентам с ДЭ было сопряжено со снижением выраженности цефалгического и вестибуло-мозжечкового синдрома, что сопровождалось уменьшением истощаемости, улучшением памяти и внимания [21].

Милдронат оказался эффективным при лечении ДЭ у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа [22]. Проведенная позже оценка клинической и антиоксидантной эффективности Милдроната у больных ДЭ выявила, что у большинства больных ДЭ II стадии на фоне лечения Милдронатом (в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно на протяжении 20 дней) произошло улучшение со стороны как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, причем наиболее четкую динамику претерпели кохлео-вестибулярный, астено-невротический и цефалгический синдромы заболевания. Выявлено положительное влияние Милдроната на когнитивные функции больных ДЭ по данным нейропсихологического исследования, что, с одной стороны, дает основание сделать вывод о нейротрофическом действии препарата, с другой стороны, по мнению авторов исследования [23], может служить основанием к применению Милдроната в комплексной терапии больных с хроническими ЦВЗ.

В исследование О. Белокопытовой и соавт. [24], посвященное оценке эффективности и безопасности Милдроната при ХИМ, было включено 60 пациентов с ДЭ I и II стадии (в возрасте $61 \pm 2,3$ года). 40 пациентам основной группы в дополнение к базисной терапии назначали 10%-ный раствор Милдроната внутривенно струйно по 5 мл ежедневно в течение 10 дней, затем перорально по 250 мг 3 р/сут в течение 20 дней. Были установлены достоверные различия между основной группой и группой сравнения по динамике цефалгического, вестибуло-атактического, астенического и диссомнического синдромов. При нейропсихологическом исследовании обнаружены достоверные различия между основной и контрольной группами по динамике показателей тестов на реципрокную координацию, тестов на кратковременную память, теста рисования часов, а также выполнения графо-моторной пробы. Результат лечения в основной группе был оценен как улучшение в 80% случаев (в группе контроля – 50%).

В работе И. Дамулина и соавт. [25] было проведено исследование влияния Милдроната у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (ДЭ) на когнитивные функции с использованием батареи общепризнанных нейропсихологических тестов, а также данных нейрофизиологического исследования с помощью когнитивных вызванных потенциалов (P300). Авторами было продемонстрировано, что курсовая терапия Милдронатом (6 нед. по 250 мг 2 р/сут, затем еще 6 нед. с приемом 250 мг или 500 мг 2 р/сут) уменьшает расстройства памяти и внимания, улучшая общий когнитивный статус пациентов, а также оказывает положительное влияние на параметры когнитивного вызванного потенциала P300 в виде повышения значения его амплитуды и укорочения латентного периода. Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии Милдроната на корково-подкорковое взаимодействие, которое в первую очередь страдает при ХИМ.

Индукцированное мельдонием снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления

Проведенное этими же авторами [26] исследование влияния Милдроната на двигательные расстройства при ДЭ с использованием функциональной шкалы Тинетти и объективной оценкой с помощью стабелографии выявило положительное влияние препарата на двигательные функции, опосредованное улучшением нейродинамических процессов. Увеличение дозы Милдроната до 1 000 мг/сут приводило к улучшению устойчивости и ходьбы. Более значительный положительный эффект от увеличения дозы препарата был получен у пациентов с инсультом в анамнезе. Авторами было предположено,

что улучшение церебрального метаболизма за счет увеличения дозы Милдроната способствует более значительному восстановлению имеющихся постуральных нарушений, таким образом, оказывая нейропластическое влияние.

Выявлено положительное влияние Милдроната на когнитивные функции больных ДЭ по данным нейропсихологического исследования, что может служить основанием к применению препарата в комплексной терапии больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Заслуживают особого внимания результаты открытого рандомизированного контролируемого сравнительного исследования в параллельных группах (непрерывный прием Милдроната в дозе 500 мг/сут на протяжении 52 нед., курсовая терапия – два 3-месячных курса в той же дозе в течение 1 года), в которое было включено 180

пожилых пациентов с АГ и когнитивным дефицитом [27]. Пациентам проводилось углубленное нейропсихологическое обследование с оценкой когнитивных функций, астении, депрессии с использованием валидизированных шкал и опросников. Непрерывная терапия Милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля. Курсовая терапия Милдронатом оказалась эффективной по шкалам астении и тревоги [27, 28].

Таким образом, может быть оправданным включение Милдроната в адекватную базисную терапию основного сосудистого заболевания у пациентов с ХИМ. Как и в отношении многих нейро- и цитопротекторов, применяемых в ангионеврологии, более высокие дозы, а также длительный прием препарата предположительно являются условиями не только субъективного улучшения состояния пациентов, но и объективного положительного эффекта, верифицируемого с помощью современных нейропсихологических шкал.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов М.А., Танамян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(3): 10-19.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
3. Сворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002.
4. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). 2015.
5. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.
6. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шапаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
7. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009. Материалы сайта <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
8. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(12): 3754-3832.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
10. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 2008, 55(3): 363-369.
11. Пирадов М.А., Танамян М.М., Домашенко М.А. и соавт. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(1): 41-51.
12. Логина И.П., Калвинш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012: 56 с.
13. Винничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных с ишемическим инсультом. *Врачебное дело*, 1991, 7: 77-79.
14. Энина Г.И., Тимофеева Т.Н., Егере Д.А., Майоре И.Х. Лечебные эффекты милдроната и показания к его применению в нейроангиологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология, Рига, Зинатне*, 1991, 19: 164-171.
15. Сальников С.Н. Цитопротектор милдронат и церебральная оксигенация. Приложение к информационному изданию ПАО Grindeks (Гриндекс) для врачей, фармацевтов и специалистов. 2002, 3: 2-4.
16. Винничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю. и соавт. Клинико-гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата милдронат в остром периоде ишемического инсульта. *Клиническая медицина*, 2006, 11(2): 85-91.
17. Vetra A, Shefer M, Skarda I et al. Significance of Mildronate for improvement of results of early rehabilitation results of neurological patients. *Latvijas Arstu Žurnāls*, 1999, 1: 33-37.
18. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Эффективность милдроната при ишемическом инсульте. *Неврологический журнал*, 2008, 2: 33-37.
19. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и соавт. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 4(78): 54-62.
20. Савченко А., Захарова Н. Милдронат в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм. *Врач*, 2007, 3: 85-87.
21. Абеуев Б.А., Раимкулов Б.Н., Митрохин Д.А. и соавт. Состояние высших мозговых функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при лечении милдронатом. *Медицина*, 2004, 2: 78-81.
22. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и соавт. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*, 2005, 12: 68-70.
23. Суслина З., Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач*, 2007, 4: 44-48.
24. Белокопытова О.Н., Антипенко Е.А., Густов А.В., Абаренова В.А. Эффективность неспецифического цитопротектора милдроната при хронической цереброваскулярной недостаточности. *НМЖ*, 2007, 6: 163-166.
25. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клиничко-электрофизиологическое исследование. *Неврологический журнал*, 2006, 1: 1-6.
26. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *РМЖ*, 2006, 1: 28-32.
27. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и соавт. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 4(90): 124-128.
28. Недогода С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Фарматека*, 2010, 10: 21-27.



Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта

Котов С.В. • Исакова Е.В. • Волченкова Т.В. • Сметана Л.В. • Белкина С.Н.

Актуальность. Поскольку проведение системной тромболитической терапии показано не более 10% больных с ишемическим инсультом, поиск методов лекарственной помощи в рамках базисной терапии инсульта представляется актуальной проблемой неврологии.

Цель – изучение эффективности применения мельдония у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. Проведено обследование 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне. Основную группу составили 70 пациентов, получавших в составе базисной терапии мельдоний (Милдронат). Препарат вводили ежедневно

внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 недель. В контрольную группу вошли 40 пациентов, получавших только базисную терапию. По половозрастным характеристикам, тяжести инсульта и степени нарушения функций различий между группами не было.

Результаты. У пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии ишемического инсульта мельдоний, отмечено статистически значимое более выраженное снижение неврологического дефицита, оцененное по шкале NIHSS, по сравнению с пациентами из группы контроля ($3,1 \pm 0,1$ и $2,6 \pm 0,17$ балла

соответственно, $p < 0,05$), а также увеличение уровня дееспособности по модифицированной шкале Рэнкина ($1,3 \pm 0,03$ и $1,07 \pm 0,07$, $p < 0,01$) и увеличение уровня двигательной активности по индексу мобильности Ривермид ($3,6 \pm 0,17$ и $2,9 \pm 0,25$, $p < 0,05$).

Заключение. Выявлен положительный результат от включения мельдония в комплекс лекарственной терапии больных с ишемическим инсультом, что выразилось в снижении уровня неврологического дефицита, повышении уровня двигательной и повседневной активности.

Ключевые слова: ишемический инсульт, базисная терапия, мельдоний.

Инсульт выступает второй после ишемической болезни сердца причиной смертности населения во всем мире, при этом число ишемических событий в 5–7 раз превышает геморрагические [1, 2]. В настоящее время реперфузионная терапия считается единственным эффективным методом лечения при ишемическом инсульте. Наиболее используемым видом реперфузии остается системная тромболитическая терапия. Учитывая большое число ограничений и противопоказаний для системной тромболитической терапии (терапевтическое окно, риск геморрагической трансформации, риск реперфузионного повреждения вещества головного мозга, неодинаковая эффективность при

различных патогенетических подтипах ишемического инсульта), ее получают не более 10% из общего числа больных с ишемическим инсультом [3, 4].

Несмотря на обширный арсенал лекарственных препаратов, используемых в терапии у больных с ишемическим инсультом, продолжается поиск средств нейропротективного действия. Однако новые препараты, демонстрируя высокую эффективность в экспериментах на животных моделях ишемического инсульта, на стадии клинических исследований терпят неудачу [5, 6].

После истечения 4,5-часового промежутка, когда проведение системной тромболитической терапии уже противопоказано, а возможности



лечения ишемического инсульта как такового оказываются исчерпанными, в распоряжении врача остаются лишь реабилитационные мероприятия, вторичная профилактика и базисная терапия, предусматривающая поддержание витальных функций и предупреждение и купирование осложнений заболевания. Одним из приоритетных мероприятий признаны обеспечение адекватной гемодинамики и нормализация энергетического метаболизма [1].

Среди препаратов для базисной терапии у больных с ишемическим инсультом привлекают внимание лекарственные средства с мультифакторным воздействием, использование которых позволяет не только оказывать влияние на различные звенья патогенеза, но и уменьшать лекарственную нагрузку. К таким препаратам относится, в частности, мельдоний.

Препарат, являющийся структурным аналогом гамма-бутиробетаина, ингибирует фермент гамма-бутиробетаин-гидроксилазу, ответственный за превращение эндогенного гамма-бутиробетаина в карнитин. В организме карнитин выполняет важную функцию в процессе утилизации жирных кислот – их транспортировку от наружной мембраны митохондрий к матриксу, где расположены ферментные ансамбли, участвующие в окислении длинноцепочечных жирных кислот. В результате снижается бета-окисление жирных кислот и увеличивается утилизация глюкозы в митохондриях [7, 8]. Что касается энергетического обмена в клетках организма, отметим: с одной стороны, процесс окисления жирных кислот поставляет организму наибольшее количество энергии, с другой – он наиболее кислородозатратен (например, по сравнению с окислением глюкозы). Этот окислительный процесс эффективно протекает при нормоксии, но в условиях гипоксии оказывается нецелесообразным, поскольку истощает и так небольшие запасы кислорода. Наиболее активно препараты, блокирующие бета-окисление жирных кислот, используются в кардиологии, в том числе при ишемической болезни сердца, аритмиях, сердечной недостаточности (так, триметазидин так же, как и мельдоний, снижает уровень карнитина в миокарде, но имеет другой механизм действия). Мельдоний характеризуется целым рядом эффектов, которые делают перспективным его использование при ишемических поражениях головного мозга: цитопротективным, вазодилатационным, гипогликемизирующим, реологическим и др. [9, 10].

Целью нашего исследования было изучение эффективности применения мельдония у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Котов Сергей

Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Исакова Елена

Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Волченкова Татьяна

Владимировна – канд. мед. наук, заведующая неврологическим отделением по разделу «Здравоохранение»¹

Сметана Лариса

Васильевна – канд. мед. наук, заведующая неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения²

Белкина Светлана

Николаевна – врач неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² МУЗ «Люберецкая районная больница № 2»; 140006, Московская область, Люберецкий район, г. Люберцы, Октябрьский проспект, 338, Российская Федерация

Материал и методы

Исследование проводилось в 2014–2015 гг. в неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Люберецкой районной больницы № 2. Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В исследование были включены 114 пациентов (68 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 43 до 76 лет (средний возраст – $58,3 \pm 0,6$ года) со среднетяжелым и относительно легким течением ишемического инсульта в каротидном бассейне. Оценка по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья) составила $5,1 \pm 0,2$ балла (от 3 до 15 баллов). Диагноз ишемического инсульта был установлен клинически и верифицирован методом рентгеновской компьютерной томографии. Все пациенты поступили в стационар позже периода «терапевтического окна» для проведения системной тромболитической терапии или имели противопоказания к ее проведению, поэтому получали только базисную терапию инсульта, включавшую нормализацию функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, достижение нормогликемии при повышении показателей уровня глюкозы в крови, лекарственную вторичную профилактику инсульта (антиагреганты, гипотензивные и гипохолестеринемические препараты), нейрометаболические средства.

Основную группу составили 70 пациентов в возрасте $58,5 \pm 1$ год, оценка по NIHSS была $5,3 \pm 0,15$ балла. Этим пациентам в дополнение к базисной терапии, проводимой в соответствии со схемами ведения пациентов с инфарктом мозга № 2.25.293.3-12, утвержденными территориальным фондом обязательного медицинского страхования Московской области (ТФОМС МО), добавляли мельдоний (Милдронат). Препарат вводили ежедневно внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 недель. В контрольную группу вошли 44 пациента (средний возраст – $58,1 \pm 1,3$ года, оценка по NIHSS – $4,8 \pm 0,2$ балла, $p > 0,05$ при сравнении с основной группой), которые получали базисную терапию ишемического инсульта в соответствии со схемами ведения пациентов № 2.25.293.3-12.

Для оценки эффективности терапии использовали шкалу инсульта NIHSS, модифицированную шкалу Рэнкина (МШР), индекс мобильности



Таблица 1. Неврологический статус пациентов с ишемическим инсультом, оцененный при помощи шкалы NIHSS

Группа	NIHSS-0	NIHSS-14	NIHSS-30	Динамика (NIHSS-0 – NIHSS-30)
Основная (n = 70)	5,3 ± 0,15*	2,8 ± 0,1 [†]	2,1 ± 0,08 [†]	3,1 ± 0,1*
Контрольная (n = 44)	4,8 ± 0,2	2,93 ± 0,14 [†]	2,22 ± 0,1 [†]	2,6 ± 0,17

NIHSS-0 – исходная оценка по шкале NIHSS, NIHSS-14 – оценка на 14-й день лечения, NIHSS-30 – оценка при выписке из стационара

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* p < 0,05 при сравнении с контрольной группой

[†] p < 0,001 при сравнении с NIHSS-0

Таблица 2. Функциональная дееспособность пациентов с ишемическим инсультом, оцененная при помощи модифицированной шкалы Рэнкина

Группа	МшР-0	МшР-14	МшР-30	Динамика (МшР-0 – МшР-30)
Основная (n = 70)	3,1 ± 0,08	2,1 ± 0,05 [†]	1,8 ± 0,08 [†]	1,3 ± 0,03 [†]
Контрольная (n = 44)	2,9 ± 0,07	2 ± 0,07 [†]	1,8 ± 0,07 [†]	1,07 ± 0,07

МшР-0 – исходная оценка по модифицированной шкале Рэнкина, МшР-14 – оценка на 14-й день лечения, МшР-30 – оценка при выписке из стационара

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

[†] p < 0,001 при сравнении с МшР-0

* p < 0,01 при сравнении с контрольной группой

Таблица 3. Способность к передвижению у пациентов с ишемическим инсультом, оцененная при помощи индекса мобильности Ривермид

Группа	ИМР-0	ИМР-14	ИМР-30	Динамика (ИМР-0 – ИМР-30)
Основная (n = 70)	9,2 ± 0,3	11,2 ± 0,2 [†]	12,7 ± 0,14 [†]	3,6 ± 0,17*
Контрольная (n = 44)	10,1 ± 0,4	12 ± 0,3 [†]	13,2 ± 0,2 [†]	2,9 ± 0,25

ИМР-0 – исходная оценка по индексу мобильности Ривермид, ИМР-14 – оценка на 14-й день лечения, ИМР-30 – оценка при выписке из стационара

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

[†] p < 0,001 при сравнении с ИР-0

* p < 0,05 при сравнении с контрольной группой

Ривермид (ИМР). Оценку состояния осуществляли исходно в день госпитализации, на 14-е сутки пребывания пациента в стационаре и при выписке (на 30-е сутки или раньше).

Для оценки полученных результатов использовали расчет среднего арифметического, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего, для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента.

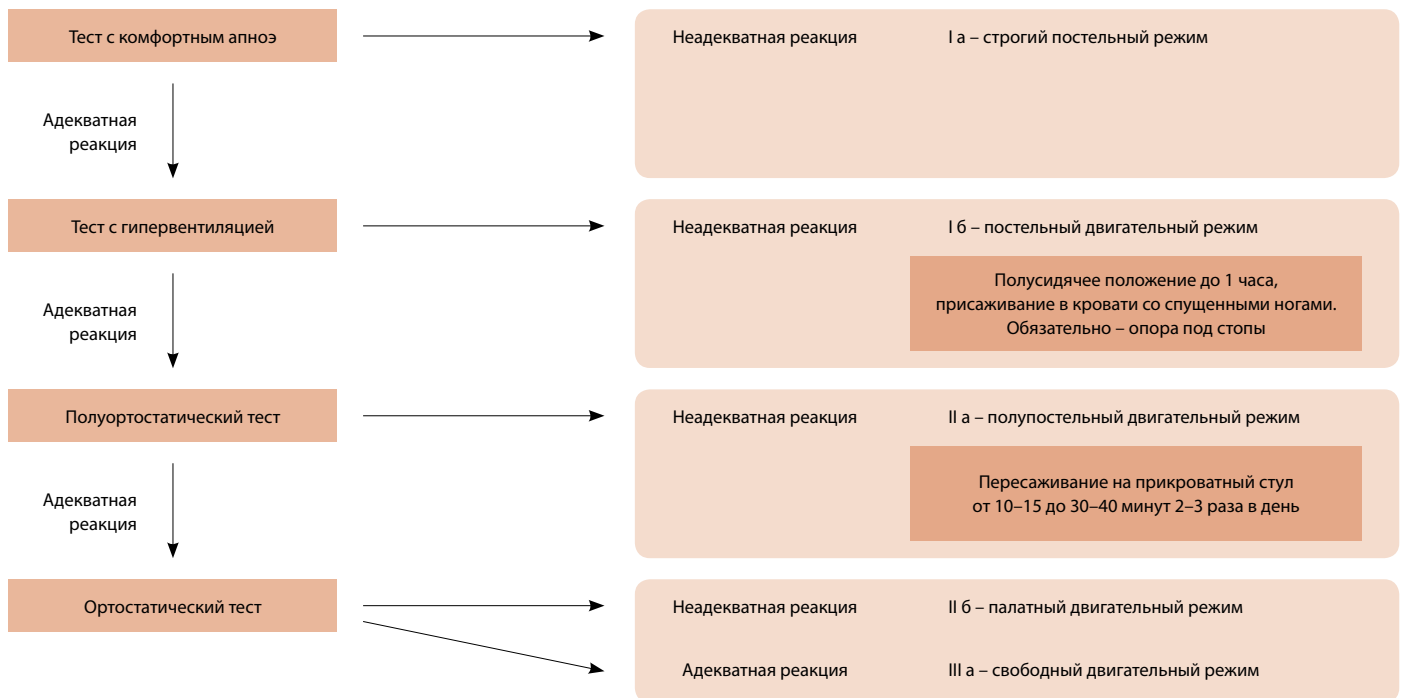
Результаты

В процессе лечения наблюдалось улучшение состояния у пациентов обеих групп. При оценке неврологического статуса в динамике оказалось: зарегистрированное в начале исследования различие между группами (у пациентов основной группы исходно был несколько более высокий балл неврологического дефекта) к 14-му дню нивелировалось, и более выраженный сдвиг в сторону нормализации у больных, получавших мелдоний, сохранялся до конца срока пребывания в стационаре. Отметим также, что динамика нормализации статуса по шкале NIHSS у пациентов основной группы была статистически значимо выше, чем контрольной (p < 0,05) (табл. 1).

Важным показателем у больных, перенесших инсульт, считается уровень дееспособности, который традиционно оценивается по МшР. Результат позволяет достаточно точно определить, насколько больной, перенесший инсульт, может справляться с повседневными заботами, его способность к самообслуживанию и степень нарушения функций. Как видно из данных табл. 2, у пациентов обеих групп к 14-му дню лечения отмечено статистически значимое улучшение способности к самообслуживанию (p < 0,001), при этом у пациентов основной группы динамика МшР на момент выписки из стационара была достоверно больше выражена, чем у больных, получавших традиционную терапию (p < 0,01).

Определение двигательного режима больным с острым нарушением мозгового кровообращения – основополагающий фактор при выборе программы реабилитации и темпов активизации пациента. Огромное значение имеет ранняя вертикализация больных с ишемическим инсультом, поскольку промедление с этим пунктом двигательной реабилитации ведет к нарушению адаптационных способностей сердечно-сосудистой системы. В лечении наших пациентов мы руководствовались алгоритмом, основанным на проведении нагрузочных проб: тест с комфортным апноэ, гипервентиляционный тест, полуортостатический тест, ортостатический тест (рисунок). У всех обследованных пациентов получена адекватная реакция на все тесты, включая ортостатический, что позволило рекомендовать им свободный двигательный режим и выполнение всех предписанных реабилитационных мероприятий в соответствии со схемой ведения пациента.

Значимым показателем эффективности лечения наряду со способностью к самообслуживанию является способность к перемещению как внутри помещения, так и по улице. Для оценки



Алгоритм выбора двигательного режима у больного с инсультом [1]

этой функции использовался ИМР (табл. 3). На фоне проводимого лечения у пациентов обеих групп отмечено статистически значимое улучшение двигательной активности ($p < 0,001$). Исходно этот показатель не различался в основной и контрольной группах, но его динамика за время пребывания в стационаре была выше у пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии мельдоний.

Обсуждение и заключение

В представленном исследовании нами была проанализирована эффективность применения мельдония у пациентов в остром периоде средне-тяжелого и относительно легкого ишемического инсульта. Все пациенты поступили в стационар в период позже «терапевтического окна» для системной тромболитической терапии или имели противопоказания к ее применению, поэтому они могли получать только базисную терапию инсульта. Оказалось, что у пациентов, получавших в дополнение к основной терапии ишемического инсульта внутривенные введения 10% раствора мельдония (Милдронат) 10 мл ежедневно в течение 10 дней, а затем продолживших прием препарата внутрь по 250 мг 3 раза в день до окончания курса лечения в стационаре, наблюдалось статистически значимое более выраженное снижение

неврологического дефицита, оцененное по шкале NIHSS, чем у пациентов, получавших базисную терапию в соответствии с региональными схемами ведения пациентов ТФОМС МО. У пациентов основной группы статистически значимо по сравнению с контролем возрос уровень дееспособности, оцененный по показателям МшР. Выявлено также статистически значимое возрастание уровня двигательной активности, оцененное по данным ИМР. Это свидетельствует о благоприятном влиянии мельдония на процесс восстановления утраченных функций у пациентов с ишемическим инсультом.

В отечественной научной литературе из исследований, посвященных применению мельдония при нарушениях мозгового кровообращения, следует выделить работу М.Ю. Максимовой и соавт. [11]. Авторы проанализировали результаты применения мельдония в сравнении с декстранином у больных в остром периоде ишемического инсульта. По сравнению с нашим исследованием тяжесть ишемического инсульта в работе М.Ю. Максимовой и соавт. была несколько больше, в результате лечения получен достоверно более выраженный лечебный эффект у пациентов, получавших терапию мельдонием. Препарат оказывал большее воздействие на общую и двигательную активность, чем на корковые нарушения;



нами получены сходные результаты. Такое действие препарата, вероятно, обусловлено влиянием в первую очередь на метаболизм миокарда, увеличение его сократимости и фракции выброса вследствие активизации аэробного гликолиза, в то время как улучшение церебральных функций было вторичным вследствие нормализации системной, а затем и региональной гемодинамики.

Особое внимание следует обратить на гипогликемизирующее действие мельдония, обусловленное увеличением потребления глюкозы на фоне угнетения бета-окисления жирных кислот. Это действие препарата особенно значимо для неврологической клинической практики, поскольку большинство больных с инсультом имеют нарушения углеводного обмена. В нашей работе нарушения углеводного обмена были у 70,2% пациентов с ишемическим инсультом, в том числе ранние нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или гипергликемия натощак) – у 31,7%, сахарный диабет 2-го типа – у 38,5% (из них у 13,5% сахарный диабет 2-го типа был диагностирован впервые, а у 25% – до развития инсульта). При этом у подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом (в анамнезе или латентным) декомпенсация углеводного обмена происходит при развитии острого нарушения мозгового кровообращения или в предшествующий инсульту период. По нашим данным, у 60% пациентов на момент развития острого

нарушения мозгового кровообращения сахарный диабет не был компенсирован [12].

Важнейшей задачей у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе представляется нормализация метаболизма, поскольку развитие инсульта происходит на фоне его декомпенсации и сопровождается дальнейшим усилением метаболических расстройств. Следовательно, динамический контроль уровня гликемии должен быть непреложным правилом. При гликемии выше физиологической нормы, но ниже 10 ммоль/л коррекция этого показателя не обязательна и не ведет к улучшению прогноза заболевания. На практике традиционно применяют сахароснижающую терапию при показателях глюкозы крови выше 10 ммоль/л. Вышесказанное указывает на актуальность применения мельдония в комплексной терапии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Эффективность такой терапии нашла подтверждение в нескольких исследованиях [13, 14].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что применение мельдония в комплексной терапии ишемического инсульта эффективно, способствует нормализации неврологического статуса, повышает уровень дееспособности и физической активности пациентов в остром периоде инсульта. Значимым аспектом является положительное действие препарата на углеводный метаболизм при инсульте. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи, а также не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, размещенных на страницах журнала.

Литература

1. Стаховская ЛВ, Котов СВ, ред. Инсульт: руководство для врачей. М.: МИА; 2014. 400 с.
2. Elkins JS, Johnston SC. Thirty-year projections for deaths from ischemic stroke in the United States. *Stroke*. 2003;34(9):2109–12.
3. Kruyt ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D, Ringleb PA, Rudd AG, Vermeulen M, Stam J, Hacke W, Roos YB. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: uniform interpretation and reporting. *Stroke*. 2013;44(11):3249–53.
4. Хасанова ДР, Гильманов АА, Прокофьева ЮВ, Гаврилов ИА. Результаты внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(7, 2):86–9.
5. Dirnagl U. Bench to bedside: the quest for quality in experimental stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(12):1465–78.
6. Kleinschnitz C, Grund H, Wingler K, Armitage ME, Jones E, Mittal M, Barit D, Schwarz T, Geis C, Kraft P, Barthel K, Schuhmann MK, Herrmann AM, Meuth SG, Stoll G, Meurer S, Schrewe A, Becker L, Gailus-Durner V, Fuchs H, Klopstock T, de Angelis MH, Jandeleit-Dahm K, Shah AM, Weissmann N, Schmidt HH. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS Biol*. 2010;8(9):pii: e1000479.
7. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12(6):275–9.
8. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, Zinovjevs K, Kalvinsh I, Liepinsh E, Liepinsh E, Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(6):1269–75.
9. Стаценко МЕ, Беленкова СВ, Спорова ОЕ, Шилина НН. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2007;85(7):39–42.
10. Суслина З, Максимова М, Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Милдроната. *Врач*. 2007;(4):40–5.
11. Максимова МЮ, Федорова ТН, Шарыпова ТН. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2013;(9):84–94.
12. Волченкова ТВ, Колчу ИГ, Исакова ЕВ, Котов СВ. Углеводный обмен у больных с церебральным инсультом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010;(4):35–7.
13. Суслина ЗА, Максимова МЮ, Кистенев БА, Федорова ТН, Ким ЕК. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*. 2005;(12):68–71.
14. Лобанова МВ, Полетаева ЛВ, Романюк СС. Влияние Милдроната на уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2. *Вестник РГМУ*. 2008;2(61):37.



References

1. Stakhovskaya LV, Kotov SV, editors. Insul't: rukovodstvo dlya vrachey [Stroke: Manual for doctors]. Moscow: MIA; 2014. 400 p. (in Russian).
2. Elkins JS, Johnston SC. Thirty-year projections for deaths from ischemic stroke in the United States. *Stroke*. 2003;34(9):2109–12.
3. Kruyt ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D, Ringleb PA, Rudd AG, Vermeulen M, Stam J, Hacke W, Roos YB. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: uniform interpretation and reporting. *Stroke*. 2013;44(11):3249–53.
4. Khasanova DR, Gil'manov AA, Prokof'eva YuV, Gavrilov IA. Rezul'taty vnedreniya mnogourovnevnoy sistemy okazaniya meditsinskoy pomoshchi bol'nym s insul'tom v Respublike Tatarstan [Results of introduction multilevel system of medical care to the patient with a stroke in the Tatarstan Republic]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(7, 2):86–9 (in Russian).
5. Dirnagl U. Bench to bedside: the quest for quality in experimental stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(12):1465–78.
6. Kleinschnitz C, Grund H, Wingler K, Armitage ME, Jones E, Mittal M, Barit D, Schwarz T, Geis C, Kraft P, Barthel K, Schuhmann MK, Herrmann AM, Meuth SG, Stoll G, Meurer S, Schrewe A, Becker L, Gailus-Durner V, Fuchs H, Klopstock T, de Angelis MH, Jandeleit-Dahm K, Shah AM, Weissmann N, Schmidt HH. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS Biol*. 2010;8(9).pii: e1000479.
7. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12(6):275–9.
8. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, Zinovjevs K, Kalvinsh I, Liepinsh E, Liepinsh E, Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(6):1269–75.
9. Statsenko ME, Belenkova SV, Sporova OE, Shilina NN. Primenenie mildronata v kombinirovannoy terapii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v postinfarktnom periode u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [The use of mildronate in combined therapy of postinfarction chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Klinicheskaya meditsina*. 2007;85(7):39–42 (in Russian).
10. Suslina Z, Maksimova M, Fedorova T. Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolevaniya: klinicheskaya i antioksidantnaya effektivnost' Mildronata [Chronic cerebrovascular disorders: clinical and antioxidant efficacy of Mildronate]. *Vrach*. 2007;(4):40–5 (in Russian).
11. Maksimova MYu, Fedorova TN, Sharypova TN. Primenenie Mildronata v lechenii bol'nykh s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya [The use of Mildronate in patients with cerebrovascular disease]. *Pharmateca*. 2013;(9):84–94 (in Russian).
12. Volchenkova TV, Kolchu IG, Isakova EV, Kotov SV. Uglevodnyy obmen u bol'nykh s tserebral'nym insul'tom [Carbohydrate metabolism in cerebral stroke patients]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;(4):35–7 (in Russian).
13. Suslina ZA, Maksimova MYu, Kistenev BA, Fedorova TN, Kim EK. Antioksidantnaya terapiya u bol'nykh distsirkulyatornoy entsefalopatiey, otyagoshchennoy sakharnym diabetom tipa 2 [Antioxidant therapy in patients with discirculatory encephalopathy complicated by type 2 diabetes mellitus]. *Pharmateca*. 2005;(12):68–71 (in Russian).
14. Lobanova MV, Poletaeva LV, Romanyuk SS. Vliyanie Mildronata na uroven' glyukozy krovi i glikirovannogo gemoglobina u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 [The effect of Mildronate on blood glucose and glycated haemoglobin levels in type 2 diabetic patients]. *Vestnik RGMU*. 2008;2(61):37 (in Russian).

Efficacy of meldonium in acute period of ischemic stroke

Kotov S.V. • Isakova E.V. • Volchenkova T.V. • Smetana L.V. • Belkina S.N.

Background: As long as systemic thrombolysis is indicated to not more than 10% of patients with ischemic stroke, the search for medical agents for basic treatment of stroke is an important problem of today's neurology.

Aim: To evaluate efficacy of meldonium in patients with acute ischemic stroke.

Materials and methods: One hundred and fourteen patients were assessed in the acute period of strokes in the internal carotid artery system. The main group included 70 patients who were given meldonium (Mildronate) in addition to their basic treatment regimen. The drug was administered intravenously in daily drop infusions at dose of 10 ml of 10% solution for 10 days, thereafter they were switched to oral treatment at 250 mg daily for 2 to 3 weeks. The control group consisted of 40 patients who received only basic treatment regimen. Both groups were

compatible for their age, gender distribution, severity of stroke and degree of neurological dysfunction.

Results: In the patients who were given meldonium in addition to basic treatment of ischemic stroke, neurological deficiency, assessed by NIHSS, scored significantly better than in those from the control group (3.1 ± 0.1 vs. 2.6 ± 0.17 , $p < 0.05$). Also, they had significantly less disability on modified Rankin scale (1.3 ± 0.03 vs. 1.07 ± 0.07 , $p < 0.01$) and more improvement in mobility as per Rivermead mobility index (3.6 ± 0.17 vs. 2.9 ± 0.25 , $p < 0.05$).

Conclusion: The addition of meldonium to the set of medical treatment in ischemic stroke patients gives positive results reflecting a decreased neurological deficiency, increased levels of mobility and daily activities.

Key words: ischemic stroke, basic treatment, meldonium.

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Isakova Elena Valentinovna – MD, PhD, Professor; Senior Research Fellow, Department of Neurology; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Volchenkova Tat'yana Vladimirovna – PhD, Head of Department of Neurology (Healthcare Unit)¹

Smetana Larisa Vasil'evna – PhD, Head of Department of Neurology for Stroke Patients²

Belkina Svetlana Nikolaevna – Neurologist, Department of Neurology for Stroke Patients²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Lyubertsy District Hospital No. 2; 338 Oktyabr'skiy prospect, Lyubertsy, Lyuberetskiy rayon, Moskovskaya oblast', 140006, Russian Federation

Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения

И.В. Сергиенко, В.В. Малахов, В.Г. Наумов

Рост числа больных ишемической болезнью сердца (ИБС) диктует необходимость поиска новых фармакологических препаратов (с иным механизмом действия, чем традиционные антиишемические средства), не влияющих на доставку кислорода к миокарду и не обладающих отрицательным хронотропным и инотропным эффектом. К таким препаратам можно отнести метаболические корректоры, вопрос об использовании которых в клинической практике дискутируется в последнее время [1–3]. В экспериментальных и клинических работах показана возможность использования препаратов данной группы в лечении больных с ИБС со стабильной стенокардией напряжения [4–6]. Они позволяют оптимизировать метаболизм миокарда, переключая его с использования жирных кислот на утилизацию глюкозы, а также восполняя недостающие ферменты, дефицит которых приводит к накоплению свободных радикалов. Результатом является уменьшение количества кислорода, необходимого для обеспечения сократительной функции сердца [7, 8]. Следует отметить, что уменьшение количества свободных радикалов предотвращает повреждение митохондрий, что позволяет говорить о кардиопротекторном эффекте [9].

Отдел атеросклероза РКНПК
МЗ и СР РФ.

Игорь Владимирович

Сергиенко – канд. мед. наук,
науч. сотр.

Владимир Владимирович

Малахов – ординатор.

Владимир Геннадьевич Наумов –
профессор, рук. отдела.

Поиск препаратов, тормозящих окисление жирных кислот, привел к появлению и внедрению в клиническую практику таких препаратов, как Милдронат и ранолазин [10]. Милдронат – конкурентный ингибитор γ -бутиробетаингидроксилазы, в основе действия которого лежит уменьшение концентрации карнитина в кардиомиоцитах. Наряду с этим ограничивается поток в клетки миокарда жирных кислот и задерживается их внутриклеточное накопление. В отличие от препаратов, блокирующих ферменты, необходимые непосредственно для β -окисления жирных кислот, Милдронат блокирует их поступление в митохондрии, что предотвращает их повреждение, вызванное ацилкарнитином и ацилкоэнзимом А, сохраняет возможность транспорта АТФ из митохондрий, а также активизирует гликолиз [11–13].

Цель работы – оценить антиангинальную и антиишемическую эффективность метаболического корректора Милдроната у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов (22 мужчины и 8 женщин) с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения I–III ФК. Средний возраст пациентов составил $57,87 \pm 8,9$ лет (от 39 до 70 лет). Длительность стенокардии составила $64,2 \pm 63,4$ мес. Диагноз ИБС верифицировался на основании данных коронарографии (сужение одной и более коронарных артерий на 70% и более), перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, положительной нагрузочной пробы.

Базовая терапия (аспирин, мононитраты, β -блокаторы, ингибиторы АПФ) не изменялась на протяжении всего периода исследования, кроме применения короткодействующих нитратов.

Исследование проводилось до и через 6 нед после терапии Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки (500 мг утром и 500 мг вечером) и включало сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ, велоэргометрию (ВЭМ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда (ОЭКТ) с ^{99m}Tc -МИБИ (метоксиизобутилизонитрил). Все пациенты заполняли специально разработанный опросник, в котором отмечали частоту ангинозных приступов в неделю, количество используемых короткодействующих нитратов, количество метров, которое они могли пройти до появления болевого синдрома.

ВЭМ проводилась дважды – до включения пациентов в исследование и во время первого визита. При этом включение проводилось только тогда, когда разница между полученными результатами (время нагрузки до появления ишемических изменений на ЭКГ) составляла не более 10%. Проба считалась положительной при депрессии сегмента ST на 1,5 мм и более или при депрессии на 1 мм с характерным болевым приступом. У всех больных, включенных в исследование, нагрузочная проба исходно была положительной.

ОЭКТ проводилась по протоколу покой–нагрузка. При этом ^{99m}Tc -МИБИ вводился дважды – в покое и на высоте физической нагрузки при ВЭМ. Доза введения радиофармпрепарата составила 15 мКю.

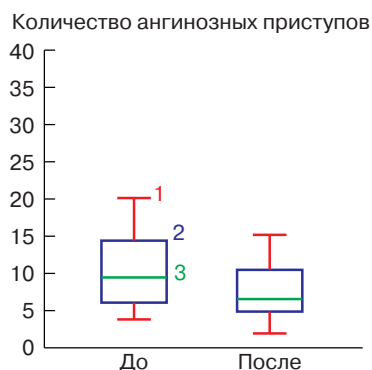


Рис. 1. Динамика количества ангинозных приступов в неделю (до и после терапии Милдронатом). 1 – стандартное отклонение, 2 – 95% доверительный интервал, 3 – медиана.

Через 1 ч после введения ^{99m}Tc -МИБИ проводилась запись изображений на двухголовочной γ -камере с параллельным коллиматором. Последующая реконструкция изображений выполнялась по стандартному пакету программ с построением срезов миокарда левого желудочка по вертикальной и горизонтальной длинным осям и по короткой оси. Оценивались площадь дефекта перфузии (в процентах от общей площади миокарда левого желудочка) и глубина дефекта перфузии (в условных единицах). При вычислении глубины дефектов перфузии использовалась нормализованная база данных. При этом значимой считалась разница на два и более стандартных отклонения.

Результаты

Терапия Милдронатом привела к достоверному уменьшению количества ангинозных приступов с $11 \pm 7,6$ до $7,1 \pm 4,5$ (на 26%) в неделю ($p < 0,0001$), количества используемых мононитратов с $4,6 \pm 4,4$ до $3,0 \pm 3,0$ в неделю ($p < 0,001$). Отмечено снижение функционального класса стенокардии: до лечения у 4 больных был III ФК стенокардии, у 14 – II ФК, у 4 – I ФК. После терапии Милдронатом III ФК стенокардии подтвержден у 5 больных, II ФК – у 19, I ФК – у 6. Изменение ФК было достоверным. Увеличилось расстояние, которое больной мог пройти до появления ангинозного приступа. Полученные данные представлены на рис. 1–4.

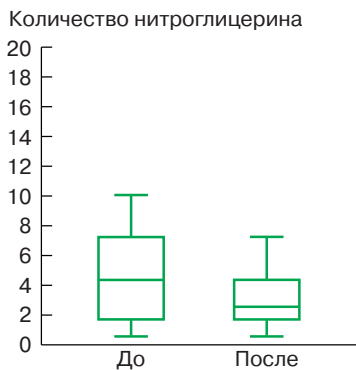


Рис. 2. Динамика количества используемых короткодействующих нитратов (доз нитроглицерина) в неделю до и после терапии Милдронатом.

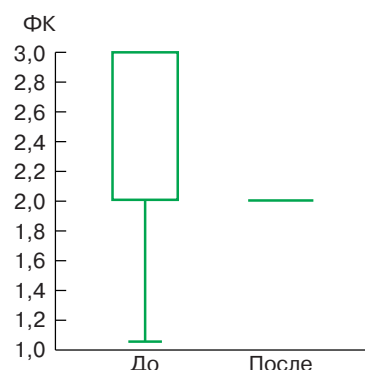


Рис. 3. Изменение функционального класса стенокардии до терапии Милдронатом и через 6 нед после терапии.

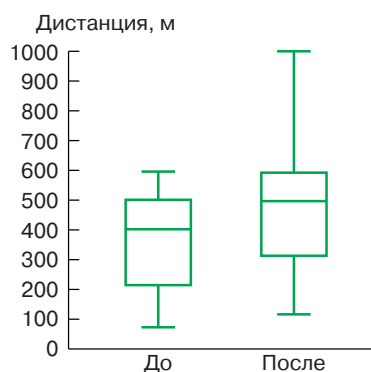


Рис. 4. Изменение толерантности к физической нагрузке. По оси ординат отложено расстояние (в метрах), которое проходит пациент до появления ангинозного приступа. Показаны значения показателя до терапии Милдронатом и через 6 нед после терапии.

Время достижения ишемической динамики по данным ВЭМ, мин

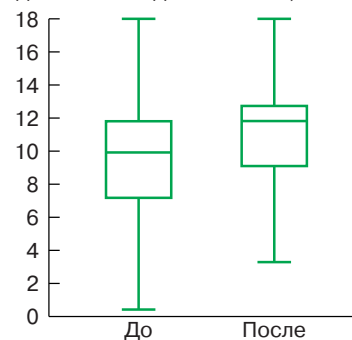


Рис. 5. Увеличение времени проведения ВЭМ до появления ишемической динамики. По оси ординат отложено среднее время (в минутах) достижения ишемической динамики по данным ЭКГ (депрессии сегмента ST) при проведении нагрузочной пробы. Показаны значения показателя до и после терапии Милдронатом ($p = 0,01$).

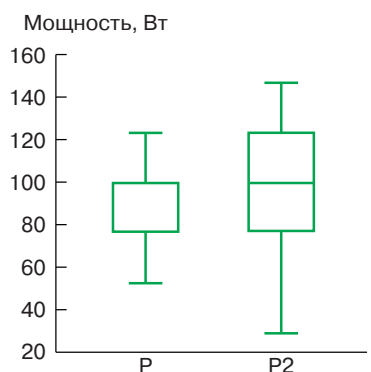


Рис. 6. Изменение мощности пороговой нагрузки (в ваттах) до терапии Милдронатом (P) и после терапии (P2).

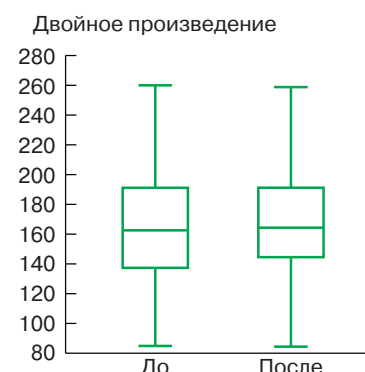


Рис. 7. Сравнение двойного произведения на высоте нагрузки по данным ВЭМ до терапии Милдронатом и через 6 нед после терапии. Достоверные отличия отсутствуют.

По данным велоэргометрии было выявлено достоверное увеличение времени до появления депрессии сегмента ST с $9,6 \pm 4,1$ до $11,1 \pm 3,5$ мин ($p = 0,01$) (рис. 5) и пороговой мощности нагрузки с $91,7 \pm 31,7$ до $100,8 \pm 29$ Вт ($p < 0,01$) (рис. 6). Не было выявлено достоверной динамики двойного произведения ЧСС и САД на высоте нагрузки – исходно $167 \pm 44,1$, после терапии $171 \pm 44,6$, $p > 0,05$ (рис. 7).

При проведении ОЭКТ были получены срезы миокарда левого желудочка с последующим построением изображений в системе полярных координат (рис. 8). Обсчет проводился по результатам, полученным при введении ^{99m}Tc -МИБИ во время нагрузочной пробы. При проведении полуколичественной оценки результатов ОЭКТ достоверного уменьшения площади дефекта перфузии выявлено не было (до терапии Милдронатом $28,2 \pm 17,5$, после $25,4 \pm 16,3$, $p > 0,05$) (рис. 9). Глубина дефекта перфузии достоверно уменьшилась с $254,7 \pm 125,8$ до $231,1 \pm 124,1$, $p < 0,05$ (рис. 10).

Обсуждение

На фоне стандартной антиангиальной терапии добавление Милдроната привело к улучшению как субъективных, так и объективных показателей. Было отмечено уменьшение ишемии миокарда по данным ОЭКТ и ВЭМ, что позволяет говорить об антиишемическом и антиангинальном эффекте Милдроната. Результаты нашего исследования совпадают с результатами других работ, в которых изучалась эффективность Милдроната у больных ИБС [14–17]. В этих работах показано, что выраженный клинический эффект у больных ИБС со стабильной стенокардией II–III функционального класса наблюдается после 1–3-недельного курса Милдроната при его применении в дозе 0,5–1,0 г/сут [18].

Достоверное улучшение перфузии миокарда, обусловленное применением Милдроната, отмечено только при проведении нагрузочной пробы, т.е. уменьшается стресс-индуцируемая ишемия, в то время как на стабильные дефекты перфузии Милдронат влияния не оказывает. Это позволяет говорить о цитопротективном эффекте

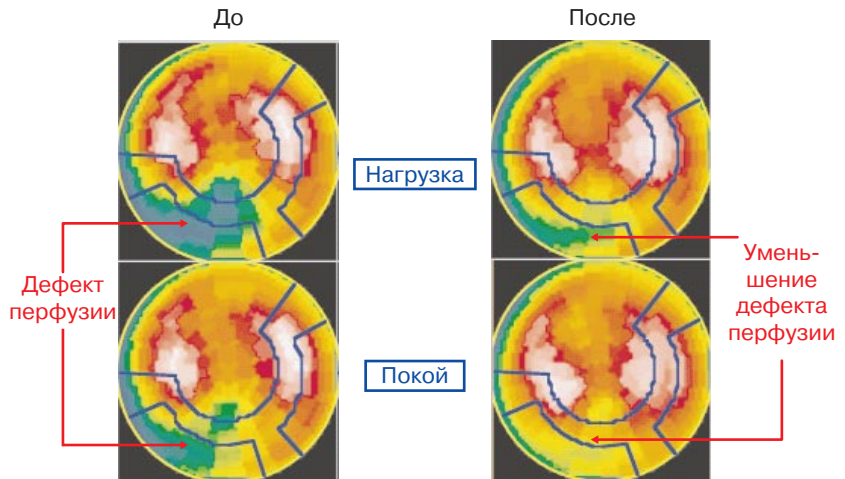


Рис. 8. Клинический пример. ОЭКТ – построение изображения миокарда левого желудочка в системе полярных координат. Слева – до терапии Милдронатом, справа – после терапии. Вверху – при проведении ВЭМ, внизу – в покое. Видно уменьшение размеров стресс-индуцированной ишемии.

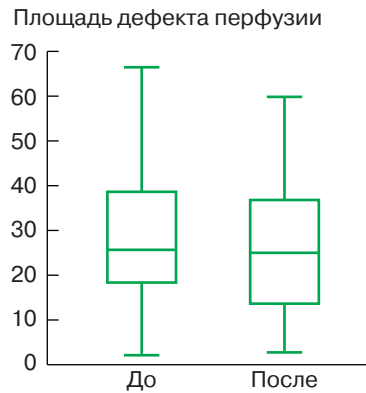


Рис. 9. Динамика площади дефекта перфузии, измеренного по изображению миокарда ЛЖ в системе полярных координат по данным ОЭКТ миокарда ЛЖ. По оси ординат отложена площадь дефекта перфузии в процентах от общей площади миокарда ЛЖ. Достоверные отличия показателя до терапии Милдронатом и через 6 нед после терапии отсутствуют.

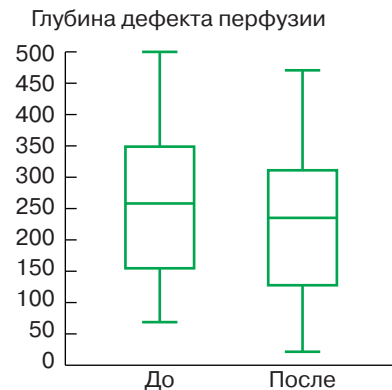


Рис. 10. Динамика глубины дефекта перфузии, по данным ОЭКТ миокарда ЛЖ. По оси ординат отложена глубина дефекта перфузии (в условных единицах), измеренная по изображению миокарда ЛЖ в системе полярных координат по данным ОЭКТ миокарда ЛЖ. Глубина дефекта перфузии после лечения Милдронатом достоверно меньше ($p < 0,05$).

Милдроната у больных ИБС при физической активности пациента.

Важный результат настоящей работы – выявление положительного влияния Милдроната на перфузию миокарда. Поскольку Милдронат не усиливает миокардиальный кровоток, то объяснением такого его действия может служить то, что ^{99m}Tc -МИБИ включается в кардиомиоциты путем активного захвата, причем этот процесс энергозависим. Увеличение выработки АТФ под влиянием Милдро-

ната приводит к усилению захвата ^{99m}Tc -МИБИ кардиомиоцитами.

Таким образом, использование метаболического корректора Милдроната у больных со стабильной стенокардией напряжения в комбинации с “традиционной” терапией β -блокаторами и нитратами позволяет усилить антиишемический эффект.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

УДК 616.12-005.4-08

МИОКАРДИАЛЬНАЯ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ЧТО МЫ ЗНАЕМ ОБ ЭТОМ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ?

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. В. Фабрицкая, Л. В. Полетаева

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ

Приведен обзор научных статей, доказывающий возможность и необходимость использования миокардиальной цитопroteкции в комбинированном лечении ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: миокардиальная цитопroteкция, ишемическая болезнь сердца, доказательная медицина.

MYOCARDIAL CYTOPROTECTION IN ISCHEMIC HEART DISEASE: WHAT DO WE KNOW ABOUT IT FROM THE POINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE?

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, S. V. Fabritskaya, L. V. Poletaeva

A review of scientific papers proving the feasibility and need for myocardial cytoprotection in combined treatment of coronary heart disease is proposed.

Key words: myocardial cytoprotection, ischemic heart disease, evidence-based medicine.

Несмотря на достижения науки, внедрение терапевтических программ, обеспечивающих нейрогормональную регуляцию с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов ангиотензин-II рецепторов и β-адреноблокаторов, риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) остается достаточно высок. В России, по данным Госкомстата, в 2007 г. от сердечно-сосудистых заболеваний погибли 1 млн 232 тыс. 182 человека. Лидирующее место занимает ИБС — 49,3 %. По-видимому, это связано с тем, что возможности терапии по этому направлению ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, так как в условиях хронической тканевой гипоксии помимо нейрогуморальных расстройств существуют и другие адаптационно-дезадаптационные процессы, оказывающие существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, тем самым способствуя изменениям структуры и функции сердца.

Поиск принципиально новых путей в лечении сердечно-сосудистой патологии, понимание сущности нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, формирование новых представлений о патогенезе ишемической болезни сердца, описание новых адаптационных ишемических синдромов (оглушенность, гибернация и прекодиционирование миокарда) открыли возможность для нового направления медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард — *миокардиальную цитопroteкцию (МЦ)*. Для понимания механизмов действия МЦ необходимо крат-

ко остановиться на роли и сущности энергетического обмена кардиомиоцитов в норме. В нормальных условиях выработка энергии в КМЦ происходит за счет «сгорания» свободных жирных кислот (СЖК), обеспечивающих от 60 до 80 % синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), и расщепления глюкозы (20—40 % синтеза АТФ) [51], хотя метаболизм СЖК является более «кислородозатратным», так как требует для образования эквивалентного количества АТФ на 10 % больше кислорода [33]. В процессе частичной эстерификации СЖК в цитозоле формируются триглицериды, которые депонируются внутри клетки или ацилируются и превращаются в активную форму — ацил-коэнзим А (ацил-КоА). СЖК проникают в митохондрии посредством активного транспорта, за который отвечает карнитино-пальмитиновый ферментный комплекс (КПК). 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). Этот процесс строго контролируется и зависит главным образом от интенсивности транслокации СЖК в митохондрии.

Глюкоза проникает через клеточную мембрану КМЦ с помощью специального белка-переносчика — GLUT4. В обычных условиях начальный этап метаболизма глюкозы — анаэробный гликолиз, в результате которого образуется пируват, — приводит к синтезу незначительного количества АТФ [59]. Конверсия пи-

рувата в ацетил-коэнзим А происходит в митохондриях с помощью ферментного пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК). Данная реакция ингибируется избыточной концентрацией ацетил-коэнзима А и СЖК [43].

Процесс образования АТФ в КМЦ представлен на рис.

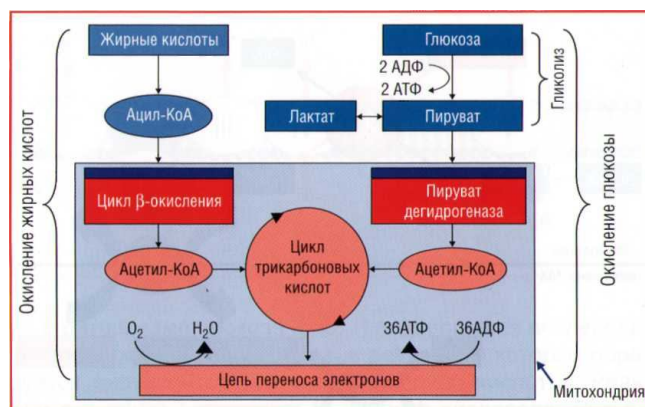


Рис. Два пути утилизации энергетических субстратов в кардиомиоцитах [1]

Процессы утилизации СЖК и глюкозы находятся в динамическом равновесии: активизация β-окисления ведет к угнетению окислительного декарбоксилирования, и, наоборот, угнетение окислительного декарбоксилирования стимулирует β-окисление. Окислительно-восстановительные биохимические реакции в митохондриях с использованием кислорода протекают очень интенсивно. В сутки в сердце 40-летнего мужчины, имеющего массу тела 80 кг, образуется и используется более 30 кг АТФ. В условиях ишемии, прежде всего, нарушается регуляция активности ключевых ферментов метаболизма углеводов и СЖК, контролирующих транспорт и скорости окисления энергетических субстратов в митохондриях. Тем самым изменяется вклад энергетических источников в образование АТФ. Снижается активность обоих путей метаболизма: анаэробный гликолиз становится основным источником АТФ, а аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к β-окислению СЖК [51]. Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами развития реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма [49, 60], нарушений сократительной функции миокарда. В 2004 г. М. van Bilsen и соавт. [74] предложили новый термин — «метаболическое ремоделирование миокарда», который описывает взаимосвязь между последствиями нарушений энергетического обмена кардиомиоцита у больных с хронической сердечной недостаточностью, изменениями их функций, а также молекулярными и структурными изменениями с усилением их апоптоза, изменениями метаболической активности межклеточного вещества миокарда с усилением коллагенообразования фибробластами.

Миокардиальная цитопротекция в настоящее время — одно из наиболее обсуждаемых направлений медикаментозного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Первые попытки использования «метаболических препаратов» потерпели «относительную» неудачу, и дальнейшая разработка этого направления медикаментозного воздействия была незаслуженно приостановлена на длительное время. Сегодня внимание к этому виду терапии обусловлено получением на протяжении последних нескольких лет новых данных о влиянии миокардиальных цитопротекторов на течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов с этой сердечно-сосудистой патологией.

Субстратное переключение энергетического обмена может быть достигнуто блокированием окисления СЖК или активацией окисления глюкозы, восполнением запасов макроэргов, усилением поступления глюкозы в миокард, увеличением доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками, а также открытием K⁺-АТФ-каналов. Еще в 1962 г. использование глюкозо-инсулино-калийевой смеси (ГИК) у больных с инфарктом миокарда (ИМ), с точки зрения увеличения снабжения сердца глюкозой, показало, что ГИК положительно влияет на динамику электрокардиограммы (ЭКГ) при остром ИМ, улучшает раннюю выживаемость [66]. Далее Rackley, et al. в рандомизированном исследовании подтвердили, что введение ГИК в среднем в течение 2,5 дней после развития ИМ приводило к уменьшению смертности [62], а использование ГИК на фоне тромболитической терапии (ТЛТ) или первичной баллонной ангиопластики в проспективном рандомизированном исследовании ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) сопровождалось снижением госпитальной смертности в группе, получавшей ГИК, на 66 % ($p = 0,008$) [40]. В исследовании DIGAMI [56] у больных сахарным диабетом интенсивная инсулинотерапия в сочетании с внутривенным введением глюкозы также приводила к достоверному снижению смертности от инфаркта миокарда на 58 % ($p = 0,05$). В большинстве работ прослеживалась следующая закономерность: чем выше доза ГИК и чем раньше начиналась терапия, тем очевиднее было положительное влияние ГИК на риск осложнений ИМ [35, 73]. В Dutch study показано, что введение ГИК перед операцией чрезкожной транслюминальной ангиопластики приводит к достоверному увеличению сердечного индекса на 40 %, снижению смертности на 78 % [75], частоты аритмий, особенно мерцания предсердий, существенному уменьшению риска развития послеоперационного кардиогенного шока [71]. ГИК обладает еще одним полезным эффектом — способностью подавлять высвобождение СЖК адипозоцитами (действие инсулина), что приводит к снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда [60]. Однако терапия ГИК не получила широкого распространения. Более того, ГИК не вошла в перечень препаратов для рутинной терапии ИМ в официальных международных рекомендациях. В самое крупное на се-

годня исследование ECLA было включено 407 больных, что явно недостаточно для принятия окончательного решения о роли ГИК в лечении ИМ. Большинство экспертов считают необходимым проведение дополнительных крупномасштабных исследований.

Стимуляция окисления глюкозы положительно влияет на работу сердца в условиях ишемии [67]. Фармакологически активация гликолиза возможна с помощью стимуляции ПДК либо опосредованно, через подавление вунтримитохондриального ацетил-коэнзима А — основного ингибитора гликолиза. К активаторам ПДК относится дихлорацетат, который предотвращает фосфорилирование ПДК, приводящее к его инактивации [69]. Однако до настоящего времени проведено лишь одно клиническое исследование по оценке эффективности этого препарата в лечении ишемической болезни сердца [76], поэтому говорить о доказательной базе использования этого препарата невозможно.

С целью подавления вунтримитохондриального ацетил-коэнзима А может быть использован L-карнитин, который отвечает за удаление ацетил-коэнзима А из митохондрий [50]. Повышение концентрации карнитина приводит к уменьшению соотношения ацил-коэнзим А / коэнзим А, обеспечивая возможность для нормального функционирования митохондриальных энзимов [52]. Имеются данные о том, что L-карнитин принимает участие и в транспорте части вунтримитохондриального ацетил-коэнзима А в цитозоль клетки [34].

В многоцентровом исследовании CEDIM (L-carnitine Ecoscardiografia Digitizzata Infarto Miocardico) L-карнитин значительно уменьшал конечное диастолическое давление в левом желудочке и предотвращал расширение камер сердца у больных, перенесших ИМ [45], отмечена высокая эффективность препарата в лечении хронической сердечной недостаточности (XCH) [44], ишемической кардиомиопатии [31], что связывают и с присущей ему антиоксидантной активностью. В 2004 г. был опубликован обзор исследований, посвященных влиянию L-карнитина у больных со стабильной стенокардией напряжения, в котором отмечено, что применение препарата у пациентов со стабильной стенокардией приводит к уменьшению выраженности депрессии сегмента ST и нормализации конечно-диастолического давления в левом желудочке сердца. В указанном обзоре приведены данные о рандомизированном мультицентровом исследовании, в котором были включены 472 пациента, перенесших острый инфаркт миокарда или операцию аортокоронарного шунтирования. В острой стадии заболевания на протяжении 5 дней пациенты получали 9 мг/кг в сутки L-карнитина, а в последующем — по 6 г в сутки (*per os*) на протяжении 12 месяцев. Более выраженный эффект в виде уменьшения выраженности дилатации левого желудочка, предупреждения ремоделирования миокарда, уменьшения частоты развития застойной сердечной недостаточности и смерти от заболеваний ССС имел место у больных, перенесших острый инфаркт [41]. Отмечен эффект L-карнитина по предупреждению фа-

тальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [48].

L-карнитин в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов по лечению больных со стабильной стенокардией отнесен к антиангинальным препаратам [30].

Окисление СЖК подавляет митохондриальное окисление глюкозы. Следовательно, блокируя окисление СЖК, можно добиться значительной активации окисления глюкозы. Такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС. Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление СЖК, являются *p-FOX-ингибиторы* (partial fatty acid oxidation inhibitors), к которым относятся ранолазин, триметазидин и мельдоний. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления СЖК, что следует учитывать при использовании этих препаратов в той или иной клинической ситуации.

Ранолазин — обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, приводящий к улучшению эффективности метаболизма [67]. В клинической практике продемонстрирована эффективность *ранолазина* в лечении стабильной стенокардии напряжения, что проявлялось в повышении толерантности к физической нагрузке и уменьшении частоты стенокардических приступов [55, 64]. В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) [37] в качестве монотерапии, а в исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) и ERICA (Efficiency of Ranolazine in Chronic Angina) в сочетании с ателололом, амлодипином или дилтиаземом [38], или только амлодипином [70]. До настоящего времени продолжается исследование по оценке влияния ранолазина при остром коронарном сегменте без подъема сегмента ST [54]. Отмечена возможность ранолазина уменьшать частоту суправентрикулярных и вентрикулярных тахикардий [58, 63], однако этот эффект ранолазина опосредуется, по мнению ряда авторов, иным механизмом действия нежели влиянием на β -окисление, а именно — ингибированием поздних натриевых потоков [32].

Триметазидин тормозит β -окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот в митохондриях, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазу) [47, 53], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады β -окисления СЖК. Безопасность и эффективность триметазидина при стенокардии напряжения доказаны результатами ряда контролируемых исследований (TEMS, TACT, TRIMPOL, TRIMPOL-II, TRIMER и др.), в которых показано, что как монотерапия, так и применение препарата в комбинации с антиангинальными гемодинамическими лекарственными средствами различных классов способствуют уменьшению количества приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина, возрастанию толе-

рантности к физической нагрузке, ее продолжительности и времени до появления ишемической реакции на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST [16, 36, 46, 61, 72]. В крупномасштабном российском исследовании ТРИУМФ было получено подтверждение способности триметазидина улучшать клиническое состояние и качество жизни больных стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия [21]. А в исследовании ПРИМА доказана клиническая эффективность триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда [5]. Таким образом, триметазидин можно рассматривать как альтернативу любому антиангинальному гемодинамическому препарату в случае непереносимости или недостаточной эффективности, а также назначать дополнительно к любому антиангинальному гемодинамическому лекарственному средству. Триметазидин и ранолозин давно отнесены Американской ассоциацией кардиологов, а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов к антиангинальным препаратам [15, 30].

Одним из перспективных способов метаболической коррекции ишемизированного миокарда является угнетение карнитинзависимого окисления СЖК на стадии их активации. Это может быть достигнуто в результате снижения внутриклеточной концентрации свободного карнитина из-за подавления его биосинтеза из β -бутиробетаина. Мельдоний, являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, тормозит поступление в клетку карнитина, тем самым снижая карнитинзависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани [17]. При этом из-за уменьшения интенсивности β -окисления СЖК происходит ограничение транспорта через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, и при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий. Это означает, что мельдоний практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [42]. Высокая антиишемическая эффективность 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата (мельдоний) продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании, отмечено положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [2, 3, 6, 14, 18, 23, 28, 29, 57, 65]. Отмечен антиаритмогенный эффект и возможность влияния препарата на возбудимость миокарда [14, 20]. Продемонстрирована высокая эффективность мельдония в комплексной терапии ХСН с улучшением систолодиастолической функции [7, 13, 18, 24, 25], в том числе и больных сахарным диабетом [26].

Из нового класса метаболически активных антиангинальных средств, используемых при лечении ИБС, внимания заслуживает никорандил — активатор АТФ-зависимых калиевых каналов. В исследовании IONA (Impact Of Nikorandil in Angina) было продемонстрировано снижение частоты госпитализаций, риска сердечной смерти или нефатального инфаркта миокарда у пациентов со стабильной стенокардией, получавших никорандил дополнительно к обычной терапии [39]. Особенностью препаратов — прямых активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов — является то, что они проявляют определенный кардиопротективный эффект только в случае назначения их перед ишемией; прекодиционирование на фоне реперфузии («посткодиционирование») при использовании активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов не происходит. Это, разумеется, серьезно ограничивает их клиническое применение. В настоящее время показаниями для применения никорандила служат: стенокардия (стабильная, нестабильная и стенокардия Принцметала, в том числе при отсутствии эффекта от бета-адреноблокаторов и пероральными нитратами), ХСН.

Увеличение доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками также сопровождается увеличением синтеза АТФ, торможением гликолиза и усилением глюконеогенеза. Способностью прямо повышать энергосинтезирующую функцию митохондрий путем увеличения доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками, участвовать в реализации феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, а также активации митохондриальной дыхательной цепи, ведущих, в итоге, к быстрому ресинтезу АТФ, обладают производные 3-оксипиридина [8], для которых характерно сочетание двух фармакологических свойств — антигипоксического и антиоксидантного. Препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, активируя сукцинатдегидроденазный путь окисления, переключая клеточный метаболизм с преимущественного окисления жирных кислот на окисление глюкозы. При улучшении оксигенации миокарда этилметилгидроксипиридина сукцинат не препятствует окислению СЖК на фоне полного использования в энергетической цепи глюкозы. Это отличает его от триметазидина и мельдония, которые блокируют β -окисление СЖК как в условиях гипоксии, так и при восстановлении коронарного кровотока. Этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает уровень восстановленных нуклеотидов, что усиливает антиоксидантную защиту клетки и способствует сохранению уровня эндогенных антиоксидантов. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность дополнительного применения препарата при лечении ХСН, что приводит к уменьшению выраженности диастолической дисфункции левого желудочка как в покое, так и при статической нагрузке [22]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат продемонстри-

ровал высокую эффективность в лечении ХСН в раннем постинфарктном периоде у пациентов с метаболическим синдромом [27], ИБС [9], стабильной стенокардии, приводя к увеличению толерантности к физической нагрузке [11]. Вместе с тем этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает выраженной антиоксидантной активностью [10, 19], что позволяет при его использовании уменьшить клинические проявления оксидативного стресса при неотложной кардиологической патологии [12]. Богословской Е. Н. и соавт. было показано, что включение 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в комплексную терапию инфаркта миокарда с первых часов развития заболевания позволило сократить частоту развития угрожающих жизни осложнений в острый и подострый периоды, снизить электрическую нестабильность миокарда, уменьшить частоту желудочковых нарушений ритма в период с 7-х до 21—24-х суток [4].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат входит в утвержденные Минздравсоцразвития России Стандарты медицинской помощи больным стенокардией, острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, все вышесказанное определяет доказанную возможность и необходимость использования миокардиальной цитопротекции в комбинированном лечении ишемической болезни сердца. А особенности фармакологического воздействия препаратов этой группы диктуют проведение дальнейших исследований, определяющих оптимальную длительность применения этих средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Миокардиальные цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. Вып. 1. — М., 2009. — 12 с.
2. Арутюнов Г. П., Дмитриев Д. В., Мелентьев А. С. // Клиническая геронтология. — 1996. — № 1. — С. 3—7.
3. Балуда М. В., Викентьев В. В., Фомина В. М. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2007. — № 4 (66). — С. 48—51.
4. Богословская Е. Н., Сумин С. А., Михин В. П. // Вестник интенсивной терапии. — 2005. — № 6. — С. 6—7.
5. Васюк Ю. А., Шальнова С. А., Школьник Е. Л., Куликов К. Г. // Кардиология. — 2008. — № 12. — С. 10—13.
6. Виноградов А. В., Арутюнов Г. П., Дмитриев Д. П. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1991. — № 18. — С. 135—139.
7. Гейченко В. П., Курята А. В., Мужиль О. В. // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 1(8). — С. 73—78.
8. Голиков А. П., Бойцов С. А., Михин В. П., Полумисков В. Ю. // Леч. врач. — 2003. — № 4. — Р. 70—74.
9. Голиков А. П., Михин В. П., Полумисков В. Ю. и др. // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 60—65.
10. Голиков А. Л., Полумисков В. Ю., Михин В. Л. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 6. — С. 66—74.

11. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П. и др. // Агрокурорт. — 2005. — № 2. — С. 13—20.
12. Голиков А. П., Давыдов Д. В., Руднев Б. В. // Кардиология. — 2005. — № 7. — С. 21—26.
13. Голоколенова Г. М. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1991. — № 19. — С. 159—163.
14. Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Хезай С. В. // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 2(76). — С. 54—58.
15. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — № 7(6), прил. 4.
16. Жарова Е. А., Лепяхин В. К., Фитилев С. Б. и др. // Сердце. — 2002. — № 1 (2). — С. 6—11.
17. Калвиньш И. Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. — Рига, 2002. — 39 с.
18. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 69—74.
19. Клебанова Е. М., Балаболкин М. И., Креминская В. М. и др. // Терапевтический архив. — 2006. — № 8. — С. 67—70.
20. Люсов В. А., Савчук В. И., Дудаев В. А. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1991. — № 19. — С. 153—158.
21. Маколкин В. И., Осадчий К. К. // Кардиология. — 2003. — № 6. — С. 18—22.
22. Михин В. П., Савельева В. В., Григорьева Т. В. // Медицинский академический журнал. — 2006. — № 1. — С. 7—12.
23. Сальников С. Н., Буторов С. Н., Бугаев В. Н. // ЦКБ МПС РФ. — 2002. — Т. 6. — С. 474—486.
24. Семенкова Г. Г., Кокорева Л. В. // Российский кардиологический журнал. — 2007. — № 2(64). — С. 77—82.
25. Сорока Н. Ф., Ласкина О. В., Борис А. М. и др. // Рецепт. — 2000. — № 5. — С. 131—134.
26. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 2 (82). — С. 45—51.
27. Стаценко М. Е., Евтерева Е. Д., Туркина С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 6. — С. 28—33.
28. Тепляков А. Т., Санкевич Т. В., Степачева Т. А. // Бюллетень СО РАМН. — 2003. — № 4. — С. 15—21.
29. Тюриков П. Ю. // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. — 2004. — № 3. — С. 57—59.
30. ACC/AHA/ACP—ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J.A.C.C. — 1999. — Vol. 33. — P. 2092—2197.
31. Adalet G, urleka, Eralp Tutara, Ethem Ak, cilb, et al. // European Journal of Heart Failure. — 2000. — Vol. 2. — P. 189—193.
32. Belardinelli L., Shryock J. C., Fraser H. // Heart. — 2006. — Vol. 92, suppl 4. — P. 6—14.
33. Barrett E. J., Schwartz R. G., Francis C. K., Zaret B. L. // J Clin Invest. — 1994. — Vol. 74. — P. 1073—1079.
34. Bremer J. // Physiol Rev. — 1983. — Vol. 63. — P. 1420—1480.
35. Ceremuzynski, Budaj A., Czepiel A., Achremczyk P., et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 96 (suppl 1). — P. 1206.
36. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev CD003614, 2005.

37. Chaitman B. R., Skettino S. L., Parker J. O., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2004. — P. 431375—431382.
38. Chaitman B. R., Pepine C. J., Parker J. O., et al. // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 309—316.
39. Dargie H. // The Lancet. — 2001. — Vol. 359. Issue 9314. — P. 1269—1275.
40. Diaz R., Paolasso E., Piegas L., et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2227—2234.
41. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G., et al. // Ann N Y Acad Sci. — 2004. — Vol. 1033. — P. 79—91.
42. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. // Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol. — 1999. — Vol. 64. — P. 157—160.
43. Hansford R., Cohen I. // Arch. Biochem. Biophys. — 1978. — Vol. 191. — P. 65—81.
44. Hassan Mahmood ul, Hafizullah Mohammad, Asghar Muhammad, Fahim Muhammad // JPMI. — 2007. — Vol. 21(02). — P. 122—126.
45. Hiceto S., Scrutinio D., Bruzzi P., et al. // Trial. J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol. 26. — P. 380—387.
46. Jaswal J. S. // Arch Med Sci. — 2007. — Vol. 3. — P. 1—9.
47. Kantor P. F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G. D. // Circ Res. — 2000. — Vol. 86. — P. 580—588.
48. Lango R., Smolenski R., Narkiewicz M., et al. // Cardiovasc Res. — 2001. — Vol. 51 (1). — P. 21—29.
49. Lopaschuk G., Wambolt R., Barr L. // J. Pharm. Exp. Therap. — 1993. — Vol. 264. — P. 135—144.
50. Lopaschuk G., Belke D., Gamble J., et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1213. — P. 263—276.
51. Lopaschuk G., Stanley W. // Cardiovasc Res. — 1997. — Vol. 33. — P. 243—257.
52. Lopaschuk G. // Am Heart J. — 2000. — Vol. 139. — P. 115—119.
53. Lopaschuk G. D., Barr R., Thomas P. D., Dyck J. R. // Circ Res. — 2000. — Vol. 393. — P. 33—37.
54. Luscher T. // Eur Heart J. — 2004. — Vol. 6. — P. 17—18.
55. Mahesh Kumar K. N., Sandhiya S. // Indian J Pharmacol. — 2006. — Vol. 38. — P. 302—304.
56. Malmberg K. // BMJ. — 1997. — Vol. 314. — P. 1512.
57. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent // Drugs Fut. — 1996. — Vol. 21. — P. 87.
58. Morrow D. A., Scirica B. M., Karwatowska-Prokopczuk E., et al. // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 1775—1783.
59. Neely J., Morgan H. // Ann. Rev. Physiol. — 1974. — Vol. 36. — P. 413.
60. Oliver M., Opie I. // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 155—158.
61. Parang P., Singh B., Arora R. // J Cardiovasc Pharmacol Ther. — 2005. — Vol. 10. — P. 217—223.
62. Rackley C., Russel R., Rogers W., et al. // Am. Heart. J. — 1981. — Vol. 102. — P. 1038—1049.
63. Scirica B. M., Morrow D. A., Hod H., et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 1647—1652.
64. Scirica B. M. // Expert Opin Pharmacother. — 2000. — Vol. 78. — P. 2149—2157.
65. Skarda I., Klincare D., Dzerve V., et al. // Proceeding of the Latvian Academy of Sciences. — 2001. — Vol. 55, № 2, 3. — P. 73—79.
66. Sodi-Pallares D., Testelli M., Fishleder F. // Am. J. Cardiol. — 1962. — Vol. 9. — P. 166—181.
67. Stanley W., Lopaschuk G., Hall J., et al. // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 33. — P. 243—257.
68. Stanley W. C., Hoppel C. L. // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 45. — P. 805—806.
69. Steapool P. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38. — P. 1184—1144.
70. Stone P. H., Gratsiansky N. A., Blokhin A., et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 748.
71. Taegtmeyer H., Goodwin G. W., Doenst T., Frazie O. H. // Am J Cardiol. — 1997. — Vol. 80. — P. 3.
72. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy // Eur Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 1537—1546.
73. Zhang L., Li Y. H., Zhang H. Y., et al. // Eur J Clin Invest. — 2005. — Vol. 35(3). — P. 164—170.
74. Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., Van der Vusse G. J. // Cardiovasc. Res. — 2004. — Vol. 61(2). — P. 218 — 226.
75. Van der Horst I. C., Zijlstra F., Van't Hof A. W., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 784.
76. Wargovich T. J., MacDonald R. G., Hill J. A. // Am. J. Cardiol. — 1988. — Vol. 61. — P. 65—70.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ, проректор по НИР, профессор, доктор медицинских наук, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

Роль рFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда

М.Е. СТАЦЕНКО, С.В. ТУРКИНА, Н.Н. ШИЛИНА

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Role of pFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia

M.E. STATSENKO, S.V. TURKINA, N.N. SHILINA

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка антиишемической и антиангинальной эффективности мельдония (Идринола) при его кратковременном парентеральном использовании в составе комбинированной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде.

Материалы и методы. В исследование включили 60 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 45 до 75 лет на 3—4-й неделе после перенесенного инфаркта миокарда с симптомами сердечной недостаточности II—III функционального класса. Всем пациентам проводили полное физическое обследование, суточное мониторирование электрокардиограммы, исследование variability ритма сердца (BPC), а также оценку качества жизни по Сизтловскому опроснику. После рандомизации на 2 группы пациентам 1-й (основной) группы ($n=30$) в дополнение к базисной терапии ИБС назначали Идринол в дозе 1000 мг/сут внутривенно. Основная и контрольная (2-я; $n=30$) группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру базисной терапии.

Результаты. Через 10—14 дней лечения в обеих группах выявлены улучшение клинического состояния, вегетонормализующее действие мельдония (Идринола), более выраженные у больных 1-й группы.

Заключение. Мельдоний (Идринол) эффективен при его 10—14-дневном парентеральном введении в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии у больных в раннем постинфарктном периоде, что проявлялось улучшением клинического их состояния, достоверным снижением частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, снижением количества эпизодов аритмии, нормализующим влиянием на показатели BPC.

Ключевые слова: рFox-ингибиторы, мельдоний, ранний постинфарктный период, антиишемическое и антиангинальное действие, влияние на аритмию и variability ритма сердца.

Aim. To evaluate the anti-ischemic and anti-anginal efficacy of meldonium (Idrinol) in its short-term use as part of combination therapy in patients with chronic heart failure in the early post-infarction period.

Subjects and methods. The investigation enrolled 60 patients (men and women) aged 45 to 75 years at weeks 3—4 after post-myocardial infarction with symptoms of Functional Class II—III heart failure. All the patients underwent physical examination, 24-hour ECG monitoring, heart rate variability (HRV) study, and quality of life assessment using the Seattle questionnaire. After randomization of the patients into 2 groups, Group 1 (a study group) ($n=30$) was given intravenous Idrinol 1000 mg/day in addition to the basic therapy of coronary heart disease. The study and control (Group 2; $n=30$) groups were matched for age, gender, disease severity, and basic therapy pattern.

Results. Following 10—14 days of treatment, both groups showed clinical improvement and the autonomically normalizing effect of meldonium (Idrinol), which were more pronounced in Group 1 patients.

Conclusion. Meldonium (Idrinol) was effective when parenterally administered in a dose of 1000 mg/day for 10—14 days as part of combination therapy in the early post-infarction period, which showed up as clinical improvement, a significant reduction in the frequency of angina attacks and in the need to use nitroglycerin, a decrease in the number of arrhythmia episodes, and its normalizing effect of HRV.

Key words: pFox inhibitors, meldonium, early post-infarction, anti-ischemic and anti-anginal effect, effect on arrhythmia and heart rate variability.

АОП — активная ортостатическая проба
BPC — variability ритма сердца
ДАД — диастолическое артериальное давление
ЖК — жирные кислоты
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИН — индекс напряжения регуляторных систем
КЖ — качество жизни
КМЦ — кардиомиоцит
ОИМ — острая ишемия миокарда
САД — систолическое артериальное давление

СЖК — свободные жирные кислоты
СМ — суточное мониторирование
ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой
ФК — функциональный класс
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
IC — индекс централизации
SDNN — стандартное отклонение интервалов RR за весь рассматриваемый период
TP — суммарная мощность спектра BPC

Среди причин смертности населения в России ведущее место занимают заболевания системы кровообращения. По данным инициированного Министерством здра-

воохранения Российской Федерации исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» [1], ишемическая

болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания являются основными причинами смертности в России, составляя среди мужчин 25—64 лет 74,9%, среди женщин — 72,2%. Несмотря на внедрения стандартов лечения, клинических рекомендаций по профилактике, диагностике, тактике ведения этих больных, появление новых антиангинальных и антигипертензивных препаратов, эффективность традиционных лекарственных препаратов остается недостаточной.

Исследования, проведенные в последнее десятилетие, продемонстрировали неотъемлемое участие нарушенный энергетического внутриклеточного обмена, связанные с гипоксией кардиомиоцита (КМЦ), в формировании клинических и структурно-функциональных изменений в органах при острой ишемии миокарда (ОИМ). При этом как в условиях нормального кровоснабжения и высоких резервных возможностей энергообеспечение КМЦ происходит за счет утилизации свободных жирных кислот (СЖК) с образованием почти 90% всего аденозинтрифосфата (АТФ) (что сопряжено с более высоким потреблением кислорода). При острой ишемии предпочтительным субстратом становится глюкоза (при ее утилизации количество АТФ на 1 моль поглощенного кислорода на 12% больше, чем при утилизации СЖК). Тем не менее даже при уменьшении коронарного кровотока на 30—60% СЖК сохраняют свою значимость основного субстрата энергетического метаболизма в КМЦ и до 70% всей потребляемой энергии продолжает образовываться за счет их окисления [2]. Это сочетается с активацией анаэробного гликолиза, накоплением промежуточных продуктов обмена СЖК: ацил-КоА, ацетил-КоА и НАД⁺Н, нарушением функциональной активности митохондрий и играет ключевую роль при ряде патологических состояний, включая повреждения, вызываемые ишемией/реперфузией, которые наблюдаются при стенокардии, инфаркте миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Поэтому одним из возможных механизмов поддержания жизнеспособности миокарда в условиях нарушенного кровоснабжения может быть блокирование захвата СЖК. Это позволяет осуществлять более полноценную аэробную утилизацию глюкозы, которая возможна даже при ограниченном поступлении кислорода. Подобную задачу позволяют решить препараты из группы частичных ингибиторов СЖК (partial inhibition of fatty acid oxidation — рFox-ингибиторы), основное фармакологическое действие которых направлено на прямое подавление β-окисления СЖК (триметазидин) или функционирования карнитин-пальмитинового комплекса, обеспечивающего поступление жирных кислот (ЖК) в митохондрии (мельдоний), а также обратимую ингибицию дегидрогеназы НАД⁺Н в митохондриях, приводящую к улучшению эффективности метаболизма (ранолазин). Введение этих препаратов в начальной стадии острой ишемии позволяет решить одну из основных задач терапевтических вмешательств в этот период — поддержание энергетического обмена на уровне, который обеспечит удлинение периода

обратимых изменений и дает выигрыш во времени до проведения других мероприятий.

Целесообразность использования рFox-ингибиторов при ОИМ в настоящее время не вызывает сомнений и показано для каждого из перечисленных препаратов. Ранолазин в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes — Thrombolysis in Myocardial Infarction) продемонстрировал значимый антиангинальный эффект, достоверно снижая частоту рецидивирующей ишемии миокарда [4]. Подтверждена безопасность лечения препаратом без увеличения риска смерти от всех причин, частоты внезапной смерти и документированной аритмии с клиническими проявлениями.

Другой представитель группы рFox-ингибиторов — триметазидин, тормозя β-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных ЖК в митохондриях, блокирует последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления ЖК (3-кетоацил-КоА-тиолазу) [5], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады β-окисления ЖК. В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project-Free Radicals; 2000) подтверждены безопасность применения триметазидина и отсутствие негативного влияния на показатели гемодинамики. Положительное влияние препарата выявлено в виде достоверного уменьшения смертности через 35 сут после ОИМ на фоне лечения триметазидином в подгруппе больных, которым не проводили тромболитичес. Также отмечено достоверное снижение частоты тяжелых ангинозных приступов и рецидивов ОИМ у больных, получавших тромболитическую терапию в сочетании с триметазидином [6]. По результатам ряда исследований, использование триметазидина у больных с ОИМ сопровождается влиянием на показатели электрической нестабильности миокарда, снижает частоту возникновения аритмий в постреперфузионном периоде, достоверно замедляет процесс патологического постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка [7—9]. Данные проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования LIST (Limitation of Infarct Size with Trimetazidine) [10] подтвердили его выраженный антиишемический эффект и безопасность при первичной ангиопластике у больных с ОИМ.

Мельдоний — 3-(2,2,2-триметилгидразин)-пропионат уменьшает интенсивность β-окисления СЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных ЖК, в то время как короткоце-

Сведения об авторах:

Туркина Светлана Владимировна — к.м.н., доц. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов
Шилина Наталья Николаевна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Контактная информация:

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, проректор по научной работе; тел.: +7(844)297-3148; e-mail: mestatsenko@rambler.ru

почечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных ЖК внутри митохондрий [11]. Проведены клинические исследования, посвященные оценке эффективности мельдония при использовании в остром периоде ИМ. Так, Н.А. Николаев и соавт. [12] в открытом одноцентровом проспективном параллельном одномоментном исследовании с участием 200 больных с ОИМ продемонстрировали, что включение мельдония в схему терапии ИМ на ранних этапах лечения сопровождается статистически значимым снижением сердечно-сосудистой смертности при оценке 20-дневной выживаемости. В работах И.Г. Гордеева и соавт. [13, 14] выявлено, что применение мельдония в предоперационном периоде у больных, которым проводились коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, способствовало снижению содержания продуктов свободнорадикального окисления в крови, а также улучшению общей и локальной сократимости миокарда.

О.М. Посненковой и соавт. [15] показано, что в случае острого ишемического повреждения миокарда добавление мельдония к стандартной терапии ОИМ повышает толерантность миокарда к острой ишемии и способствует максимальному сохранению жизнеспособного миокарда в бассейне артерии, кровоснабжающей зону инфаркта. Это позволяет ограничить зону некроза, сократить частоту развития осложнений ОИМ и улучшает качество жизни (КЖ) больных в ранний постинфарктный период. Установлено, что применение мельдония в комплексном лечении при ИМ благоприятно влияет на динамику сегмента ST и зубца T на электрокардиограмме в остром периоде, повышает толерантность к физическим нагрузкам, способствует улучшению сократительной способности миокарда левого желудочка, повышает КЖ и хорошо переносится больными [15–18].

Целью нашего исследования стала оценка антиишемической и антиангинальной эффективности мельдония при его кратковременном парентеральном использовании в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование по изучению антиишемического и антиангинального эффекта мельдония (Идринол, ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия), а также по оценке влияния препарата на показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) при использовании в составе комбинированной терапии у больных в раннем постинфарктном периоде (3–4-я неделя после ИМ). В исследование включили 60 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 45 до 75 лет на 3–4-й неделе после перенесенного ИМ с симптомами сердечной недостаточности II–III функционального класса — ФК (ОССН, 2002). После рандомизации на 2 группы 30 пациентам 1-й (основной) группы в дополнение к базисной терапии ИБС (эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, симва-статин, при необходимости антагонисты кальция, нитраты, диуретики, антагонисты альдостерона) назначали Идринол в дозе 1000 мг/сут внутривенно. Продолжительность исследования составляла от 10 до 14 (в среднем $12,4 \pm 0,8$) дней. Основная и контрольная (2-я; $n=30$) группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру базисной терапии. Средние дозировки препаратов базисной терапии в 1-й и 2-й группах достоверно не различались. Исходная характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводилось полное физическое обследование. Для верификации ФК ХСН использованы критерии ОССН (2002) и тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Для установления эпизодов нарушения ритма сердца и частоты эпизодов ишемии на протяжении 24 ч проводили суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) на аппаратно-программном комплексе с цифровой записью ЭКГ (по Холтеру) Кардиотехника-04 ЗАО «ИНКАРТ». Исследование ВРС выполнено на приборе ВАРИКАРД-1.41 (Россия). Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 мин утром в состоянии покоя (через 15 мин после адаптации больного к обстановке) в одном из стандартных отведений в положении лежа и во время активной ортостатической пробы (АОП). Учитывали следующие показатели ВРС: SDNN (в мс) — стандартное отклонение интервалов RR за весь рассматриваемый период; ИН — индекс напряжения регуляторных систем, TP (в мс²) — суммарная мощность спектра ВРС; HF, LF, VLF (в %) — соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонента вариабельности в процентах от суммарной мощности колебаний; IC (в усл. ед.) — индекс централизации, отражающий степень централизации управления ритмом сердца. Все пациенты заполняли Сизтловский опросник по оценке КЖ больного со стенокардией.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 7 методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах выявлено улучшение клинического состояния. Через 10–14 дней у всех пациентов наблюдалась положительная динамика ФК ХСН. Отмечено уменьшение выраженности симптомов ХСН, в большей степени в 1-й группе. В обеих группах существенно лучше стали показатели переносимости нагрузки, оцененной при ТШХ. Толерантность к физической нагрузке по данным ТШХ в группе пациентов, получающих Идринол, выросла на 22,4% против 17,9% в контрольной группе ($p < 0,05$). Применение препарата Идринола в составе комбинированной терапии у больных с ХСН в ходе 10–14-дневного периода сопровождалось выраженным антиангинальным эффектом: достоверным урежением приступов стенокардии (на 78,7% в основной против 20,3% в контрольной группе; $p < 0,05$) и уменьшением потребности в нитроглицерине — до $1,2 \pm 0,12$ таблетки в неделю в основной группе против $1,83 \pm 0,19$ таблетки в контрольной; $p < 0,05$).

Исходно в 1-й группе пациентов эпизоды нарушения ритма в виде желудочковой, предсердной экстрасистолии, а также кратковременных эпизодов фибрилляции предсердий встречались у 19 (63%) больных, во 2-й группе — у 17 (57%). Эпизоды бессимптомной ишемии по данным СМ ЭКГ исходно зафиксированы у 16 (53%) обследованных в 1-й группе и у 14 (47%) — во 2-й, в связи с чем пациентам как основной, так и контрольной групп проводилась коррекция терапии (увеличение дозы β -блокаторов). По данным СМ ЭКГ применение Идринола в составе комбинированного лечения сопровождалось уменьшением числа пациентов с нарушениями ритма до 3 (10%), в то время как в контрольной группе эпизоды нарушения ритма продолжали фиксироваться у 14 (47%) больных. Различия между группами по конечному результату достоверно. После курса лечения Идринолом число пациентов с ишемическими эпизодами по данным СМ ЭКГ в 1-й группе уменьшилось до 2 (7%), тогда как во 2-й группе у 8 (27%) продолжали

Таблица 1. Исходная характеристика групп пациентов в раннем постинфарктном периоде

Параметр	1-я группа	2-я группа
Количество больных	30	30
Возраст больных, годы	62,5±3,8	61,9±4,1
Мужчины/женщины	20/10	22/8
ИМ с зубцом Q/без зубца Q	21/9	19/11
С ГБ/без ГБ	26/4	25/5
ФК ХСН	2,15±0,6	2,24±0,5
САД, мм рт.ст.	124,3±6,2	121,9±5,30
ДАД, мм рт.ст.	73,2±5,01	76,0±5,04
ЧСС, уд/мин	61,9±5,62	63,0±4,88
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут	125	125
Клопидогрел, мг/сут	75	75
Эналаприл, мг/сут	19,6±1,7	21,3±1,2
Бисопролол, мг/сут	5,1±1,1	5,6±1,3
Симвастатин, мг/сут	15,2±4,9	15,4±5,1

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Динамика показателей ВРС при применении Идринола у больных ХСН в раннем постинфарктном периоде

Показатель	1-я группа (базисная терапия + Идринол)				2-я группа (базисная терапия)			
	исходно	10 дней	Δ%	p	исходно	10 дней	Δ%	p
SDNN, мс	37,9±2,4	59,5±2,8	56,9	<0,05	38,3±2,27	46,2±1,5	20,6	>0,05
SDNN <50 мс, %	88,9	66,7	-24,9	<0,05	71,4	64,3	-9,94	>0,05
ИН, усл. ед.	292,5±29,1	149,7±13,5	-48,8	<0,05	287,25±24,7	254,8±26,2	-11,3	>0,05
TP, мс ²	712,4±326,2	974,1±318,9	36,7	>0,05	702,93±352,7	648,6±347,9	-7,72	>0,05
HF, %	12,1±0,3	16,82±0,8	39,01	>0,05	12,6±0,1	11,2±0,4	-11,11	>0,05
LF, %	35,2±1,16	36,9±1,1	4,83	>0,05	34,99±,85	35,6±1,86	1,74	>0,05
VLF, %	48,7±1,3	42,3±1,6	-13,1	<0,05	48,27±1,65	47,8±1,94	-0,97	>0,05
IC, ед.	6,93±0,8	4,65±0,57	-32,9	<0,05	6,61±0,73	7,45±0,4	12,7	>0,05

фиксироваться кратковременные эпизоды ишемии по результатам СМ ЭКГ.

Следует отметить, что антиангинальный и антиишемический эффекты препарата не были опосредованы влиянием на гемодинамические показатели — САД и ДАД, а также ЧСС в ходе лечения Идринолом статистически значимых изменений не претерпели.

В ходе 10—14-дневного применения Идринола у пациентов в раннем постинфарктном периоде в составе комбинированной терапии отмечено вегетонормализующее действие препарата, что проявилось в виде достоверного увеличения SDNN на 56,9% против 20,6% в контрольной группе, статистически значимого уменьшения ИН на 48,8% против 11,3% в группе контроля, а также достоверного снижения IC на 32,9% в основной группе, тогда как в контрольной группе этот показатель увеличился на 12,7% (табл. 2). При проведении АОП у пациентов 1-й группы, получавших Идринол, исходно среднее отношение LF/HF было менее 1,5 (1,3±0,4), что является прогностически неблагоприятным фактором. К концу наблюдения соотношение LF/HF в основной группе пациентов увеличилось до 1,59±0,4. Во 2-й группе исходное среднее отношение LF/HF составило 1,4±0,2 и к концу наблюдения практически не изменилось (1,47±0,3). Различия между группами в процентных долях в конце исследования статистически значимы (p<0,05).

Обсуждение

Мельдоний известен как лекарственный препарат, оказывающий негемодинамический антиишемический эффект. Наиболее доказана и востребована в клинической практике его антиангинальная эффективность [19, 20]. Эффективность подобного назначения отмечена и в настоящем исследовании. Особенности фармакологического антиишемического эффекта мельдония опосредуются снижением зависящего от карнитина транспорта ЖК в митохондриях мышечной ткани [21, 22], усилением синтеза γ-бутиробетаина и, как следствие, индукцией образования оксида азота (NO) — одного из наиболее эффективных природных веществ, связывающих свободные радикалы в организме и обуславливающий такие эффекты мельдония, как снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение вызванного норадреналином или ангиотензином II спазма кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и повышение эластичности мембран эритроцитов. В результате мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе миокарда, практически не влияя на незатронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания) [23].

В проведенном исследовании отмечено положительное влияние Идринола на показатели вегетативной регуля-

ции по данным оценки ВРС, что может иметь большое клиническое значение, так как, по данным литературы, как у мужчин, так и у женщин за 5 мин до ишемии ВРС существенно вырастает [24]. Обнаружено, что перед ишемией снижается не только высоко-, но и низкочастотное воздействие на ритм сердца, при этом низкие значения спектральных показателей сохраняются во время эпизода ишемии миокарда и в течение 20 мин после его окончания [25, 26], отмечается корреляция вегетативных изменений с клиническими и электрокардиографическими проявлениями приступов ишемии миокарда [27]. Реализация вегетативного влияния на ритм сердца существенно зависит от адекватной продукции NO нейронального происхождения. Поэтому отмеченная в эксперименте на модели индуцированного L-NAME дефицита NO способность мелдония в дозе 80 мг/кг увеличивать концентрацию стабильных метаболитов NO (что способствует зависимому от эндотелия расслаблению сосудов) снижает коэффициент дисфункции эндотелия до уровня интактных животных [28]. Это может быть одним из возможных механизмов положительного влияния мелдония на вегетативную регуляцию, что уменьшает частоту и продолжительность ишемических эпизодов у

больных в раннем постинфарктном периоде при 10–14-дневном использовании препарата.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало достоверную антиишемическую и антиангинальную эффективность мелдония, его нормализующее влияние на состояние симпатической вегетативной нервной системы (ВНС) и парасимпатической ВНС не только при его длительном применении в составе базисной терапии ИБС [29], но и краткосрочном введении препарата.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность Идринола при его 10–14-дневном парентеральном введении в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии у больных в раннем постинфарктном периоде, что проявилось улучшением клинического состояния, достоверным снижением частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, снижением количества эпизодов аритмии, нормализующим влиянием на показатели ВРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно — сосудистых заболеваний в различных регионах России». Рос кардиол журн 2012; 5: 6—11.
2. Шумаков В.А., Талаева Т.В., Братусь В.В. Энергетический метаболизм миокарда в условиях коронарной недостаточности; возможности его фармакологической коррекции. Укр кардиол журн 2005; 3: 9—16.
3. Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Нифонтов Е.М. и др. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. Сердеч недостат 2005; 6: 148—156.
4. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1510—1516.
5. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial longchain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580—588.
6. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Eur Heart J 2000; 21 (18): 1537—1546.
7. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2001; 77 (2—3): 255—262.
8. Papadopoulos C.L., Kanonidis I.E., Kotridis P.S. et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. Int J Cardiology 1996; 55 (2): 137—142.
9. Di Pasquale P., Lo Verso P., Bucca V. et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13 (5): 423—428.
10. Steg P.G., Grollier G., Gally P. et al. LIST Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2001; 77 (2—3): 263—273.
11. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Trends Cardiovasc Med 2002; 12 (6): 275—279.
12. Николаев Н.А., Желтикова Е.Н., Потапов Д.А. и др. Триметилгидразиния пропионат в комплексной терапии больных инфарктом миокарда: конечные точки исследования. Успехи совр естествозн 2008; 3: 83—84.
13. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Рос кардиол журн 2009; 1: 31—37.
14. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. Рос кардиол журн 2009; 2: 54—58.
15. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Шварц В.А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в ранний постинфарктный период Consilium medicum 2010; 5: 94—98.
16. Зуева О.Н. Применение ингибитора карнитинзависимого окисления жирных кислот — милдроната в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда. Фундаментальные исследования 2004; 4: 33—34.
17. Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмурзин Г.П. Эффективность милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Вестн совр клин мед 2009; 2: 23—25.
18. Рысев А.В., Загашвили И.В., Шейнак Б.Л., Литвиненко В.А. Опыт применения цитопротекторов при остром коронар-

- ном синдроме и инфаркте миокарда. Terra medica nova 2003; 1: 12—14.
19. *Dzerve V.* 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; 47 (10): 544—551.
 20. *Дзерве В.* Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Квітень* 2010; 7: 236.
 21. *Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T.* Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction. *Res Commun Chem Phatol Pharmacol* 1999; 64: 157—160.
 22. *Калвиньш И.Я.* Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. Рига 2002; 39.
 23. *Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.* Стресс, адаптация и оксид азота. *Биохимия* 1998; 7: 992—1006.
 24. *Mulcahy D., Dakak N., Zalos G. et al.* Patterns and behavior of transient myocardial ischemia in stable coronary disease are the same in both men and women: a comparative study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (7): 1629—1636.
 25. *Sroka K., Peimann C.J., Seevers H.* Heart rate variability in myocardial ischemia during daily life. *J Electrocardiol* 1997; 30 (1): 45—56.
 26. *Kop W.J., Verdino R.J., Gottdiener J.S. et al.* Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (3): 742—749.
 27. *Белялов Ф.И., Дзизинский А.А., Смирнова Ю.Ю.* Оценка активности вегетативной нервной системы при приступе ишемии миокарда с помощью исследования variability ритма. *Кардиологии* 1999; 1: 34—37
 27. *Артюшкова Е.В., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б. и др.* Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазида при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2010; 32: 5—10.
 29. *Стаценко М.Е., Туркина С.В.* Метаболическая коррекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Леч врач* 2012; 7: 62—65.

Поступила 15.05.2013

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР, ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук, С.А. Габрусенко, В.В. Малахов, В.П. Масенко, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца

*И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук, С.А. Габрусенко, В.В. Малахов, В.П. Масенко, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва*

Цель. Изучить влияние терапии корректором метаболизма милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включено 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса. Больным основной группы (n=30) на фоне стандартной терапии проводили лечение милдронатом в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 3 месяцев. Больные группы сравнения (n=30) продолжали получать подобранную стандартную терапию. Определяли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аспаратаминотрансминазы (АСТ), аланинаминотрансминазы (АЛТ), креатинкиназы (КК), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), липопротеида (α) (Лп(α)), оксида азота NO₂. Выполняли исследование потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии.

Результаты. У пациентов основной группы не выявлено достоверных отличий ХС, ХС ЛПВП и ТГ до и на фоне терапии милдронатом. Через 3 месяца терапии милдронатом отмечено снижение уровня ХС ЛПНП (исходно 3.06 ± 1.32 , на фоне терапии 2.7 ± 1.0 ммоль/л, $p < 0.05$). У больных, получавших милдронат, отмечено достоверное снижение уровня СРБ – с 1.5 ± 1.8 до 1.0 ± 1.1 мг/л ($p < 0.01$) и отсутствие достоверного снижения уровня ИЛ-6 – исходно 3.7 ± 2.3 до 3.4 ± 1.8 пг/мл ($p > 0.05$). В обеих группах не было достоверного изменения уровня Лп(α). После проведения терапии отмечено недостоверное увеличение ПЗВД. На фоне терапии милдронатом отмечено повышение уровня NO₂ в сыворотке крови: исходно 33.5 ± 10.0 мкмоль/л, на фоне терапии 44.1 ± 32.3 мкмоль/л ($p < 0.05$).

Заключение. Таким образом, настоящая работа продемонстрировала, что использование корректоров метаболизма оказывает положительное влияние на липидный спектр и факторы воспаления у больных ИБС.

Ключевые слова: корректор метаболизма, липидный спектр, факторы воспаления, милдронат, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2007;3:10-14

The assessment of effects of combined therapy with mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease

*I.V. Sergienko, V.V. Kukharchuk, S.A. Gabrusenko, V.V. Malakhov, V.P. Masenko, M. I. Tripoten, T.V. Balahonova
Russian Cardiological Research Complex of Roszdrav, Moscow*

Aim. To study the effect of treatment with metabolic corrector mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 60 patients with IHD (stable exertional angina, II-IV functional class) were included in to the study. They were split in two groups. Patients of the main group (n=30) were treated with mildronate (1000 mg per day during 3 months) combined with standard therapy. Patients of the second group (n=30) received the standard therapy only. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), cholesterol of low density lipoprotein (LDL-C), cholesterol of high density lipoprotein (HDL-C), aspartate aminotransaminase (AST), alanine aminotransaminase (ALT), creatine kinase (CK), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), lipoprotein (α) (Lp(α)), NO₂ were determined. Besides endothelium dependent vasodilatation of brachial artery was studied.

Results. TC, HDL-C and TG levels did not differ before and after treatment with mildronate, but LDL-C level significantly reduced (from 3.06 ± 1.32 to 2.7 ± 1.0 mmol/l, $p < 0.05$) in IHD patients after 3 months of mildronate treatment. There was significant decrease in CRP level (from 1.5 ± 1.8 to 1.0 ± 1.1 mg/l, $p < 0.01$) and absent of IL-6 level difference (before treatment – 3.7 ± 2.3 and after treatment – 3.4 ± 1.8 pg/ml, $p > 0.05$). The significant change of Lp(α) was not found in both groups. Increase in endothelium dependent vasodilatation was noted after mildronate treatment. Besides increase in NO₂ level in blood was detected (from 33.5 ± 10.0 to 44.1 ± 32.3 μ mol/l, $p < 0.05$).

Conclusion. Data of the study demonstrated that metabolic correctors exert positive influence on lipid profile and inflammatory factors in patients with IHD.

Key words: metabolic corrector, lipid profile, inflammatory factors, mildronate, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:10-14

Распространённость ишемической болезни сердца (ИБС) диктует необходимость поиска новых подходов к лечению [1]. В настоящее время лечение направлено на уменьшение потребления кислорода миокардом и увеличение его доставки. Но часто этих методов оказывается недостаточно. Поэтому вызывает интерес группа препаратов, позволяющих корректировать метаболизм миокарда, т.е. устранять нежелательные изменения метаболизма, вызванные ишемией [2].

Корректоры метаболизма положительно влияют на клиническую картину, улучшают кровоснабжение миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличивают фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [3,4]. В настоящее время используются два пути коррекции метаболизма. Первый путь – это блокирование 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазы на внутренней мембране митохондрий, что ведёт к снижению бета-окисления жирных кислот. Недостатком данного пути является то, что митохондрии всё равно

перегружаются жирными кислотами. Более оправданным является частичное блокирование переноса жирных кислот через мембрану митохондрии. Таким эффектом обладает милдронат, который снижает синтез карнитина, что ведёт к уменьшению транспорта жирных кислот через мембрану [5,6].

Нам представляется интересным изучить другие возможные эффекты корректора метаболизма милдроната, которые можно ожидать, исходя из механизмов его действия. Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При назначении милдроната увеличивается количество гамма-бутиробетаина и уменьшается количество карнитина [7,8]. Уменьшение количества карнитина ведёт к снижению переноса жирных кислот через мембраны митохондрий, увеличение гамма-бутиробетаина приводит к увеличению синтеза NO. NO является вазодилатором, поэтому можно ожидать улучшения функции эндотелия. Так как в условиях ишемии миокарда процесс бета-окисления жирных кислот нарушается, то митохондрии перегружаются свободными жирными кислотами, ацилкарнитином и ацил-коэнзимом А [9]. Это ведёт к нарушению транспортной функции мембраны – частичному блокированию Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула (кальциевый насос), Na^+ , K^+ -АТФазы сарколеммы (Na^+ и K^+ насосы) и аденин-нуклеотид-трансферазы (АТФ-насос) [10]. Следовательно, при назначении милдроната и нормализации данных процессов можно рассчитывать на изменение липидного спектра и изменение факторов воспаления.

В настоящей работе мы изучали влияние терапии милдронатом на три патогенетических звена атеросклероза: нарушение липидного обмена, факторы воспаления и функцию эндотелия.

Материал и методы

Исследование проведено как одноцентровое открытое контролируемое нерандомизированное. Было включено 60 больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК), все мужчины. Во всех случаях диагноз подтверждён данными коронароангиографии. Все больные были разделены на 2 группы, по 30 человек в каждой. Больным основной группы на фоне стандартной терапии проводили лечение милдронатом (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) в дозе 1000 мг (по 500 мг 2 раза в день) на протяжении 3 месяцев. Больные контрольной группы продолжали получать подобранную стандартную терапию, включающую бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, аспири́н, статины.

Критериями исключения были сахарный диабет, гипертиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (креатинин более 150 мкмоль/л), начало приема ги-

полипидемических препаратов менее чем за 1 мес до включения в исследование, уровень печеночных трансаминаз выше 50 Е/л или креатинкиназы выше 400 Е/л, острый инфаркт миокарда менее 3 мес до визита 1, искусственный водитель ритма, синкопальные состояния или сердечный приступ неясной этиологии в течение года до включения в исследование, нестабильная стенокардия, кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика давностью менее 6 мес, III или IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, стеноз ствола левой коронарной артерии, гемодинамически значимые поражения клапанов сердца или идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, постоянная форма мерцательной аритмии или трепетания предсердий, необходимость приёма лекарственных средств, затрудняющих интерпретацию изменений сегмента ST на ЭКГ, приём амиодарона в течение последних 3 мес, депрессия ST в покое более 1 мм, гипертрофия миокарда левого желудочка в сочетании с симптомом перегрузки (ST-T), увеличение продолжительности комплекса QRS более 0,12 с, синдром предвозбуждения желудочков, выраженная над- и желудочковая тахикардия, неконтролируемое лекарственными средствами повышенное АД (САД > 180 мм рт. ст. и ДАД > 95 мм рт. ст.), злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков, тяжёлые сопутствующие заболевания с неблагоприятным краткосрочным прогнозом (например, злокачественные опухоли), невозможность проведения нагрузочных проб.

На протяжении всего исследования больным было предписано соблюдение гиполипидемической диеты. Подобранная ранее терапия по поводу основного заболевания не менялась в ходе исследования, кроме приёма короткодействующих нитратов.

Обследование пациентов обеих групп проводили дважды – перед включением в исследование и через 3 мес после лечения. Методами контроля служили общеклиническое обследование, заполнение пациентом опросника качества жизни, регистрация ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), общий и биохимический анализ крови. В биохимическом анализе определяли уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аспартатаминотрансаминазы (АСТ), аланин-аминотрансаминазы (АЛТ), креатинкиназы (КК).

В сыворотке крови с помощью иммуноферментных методов определяли уровни С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), липопротеида (α) (Лп(α)), метаболита NO (оксида азота) NO_3 .

ЭхоКГ была выполнена на ультразвуковом аппарате Isota Biomedical Carrier Plus. Методом ЭхоКГ оценивали ФВ ЛЖ (по Симпсону), конечный диастолический

размер ЛЖ (КДР ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), размер аорты (АО).

Исследование потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии выполняли в режиме двухмерного сканирования фиксированием изменения в диаметре плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция). Плечевая артерия сканировалась в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба, изображение фиксировалось последовательно в покое, в течение реактивной гиперемии. Для каждого пациента исследователь рассчитывал потокзависимую вазодилатацию, характеризующую эндотелийзависимый ответ, равный отношению изменения диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представляются в процентном соотношении.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программ Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента и Вилкоксона, точного теста Фишера для качественных показателей.

Результаты

Средний возраст больных основной группы составлял 58±7 лет. У всех больных выявлено наличие факторов риска: один фактор риска отмечен у 9 (30%) больных, два фактора риска – у 17 (57%), три – у 4 (13%). Отягощённый семейный анамнез по атеросклерозу был у 11 (37%) человек, 4 (13%) пациента курили, у 16 (53%) больных была артериальная гипертония; 10 (33%) больных ранее перенесли операцию коронарного шунтирования, 11 человек (37%) - процедуру эндоваскулярной реваскуляризации. По поводу основного заболевания все пациенты получали аспирин и статины, 24 (80%) - бета-блокаторы, 17 (57%) - ингибиторы АПФ, 8 (26%) – нитраты. Индекс массы тела составил в среднем 28,4±4,6 кг/м².

Средний возраст больных контрольной группы – 55±6 лет. Один фактор риска выявлен у 7 (23%) больных, два – у 18 (60%), три – у 5 (17%). У 9 (30%) человек был отягощённый по атеросклерозу семейный анамнез, курили 6 (20%) человек, артериальная гипертония отмечена у 14 (47%) человек. Операция коро-

Таблица 1. Показатели АСТ, АЛТ и КК на фоне лечения милдронатом

Показатель	АСТ, ммоль/л	АЛТ, ммоль/л	КК, ммоль/л
Исходные данные	22.03±10.77	30.63±25.18	94.17±52.51
Через 3 мес терапии	23.59±8.74	28.21±16.49	92.31±33.19

нарного шунтирования выполнена 8 (27%) больным, эндоваскулярная реваскуляризация – 14 (47%). По поводу основного заболевания все больные получали аспирин и статины, 20 (67%) пациентов – бета-блокаторы, 19 (63%) – ингибиторы АПФ, 8 (27%) – нитраты. Индекс массы тела составил 27,8±4,1 кг/м².

Все пациенты хорошо переносили милдронат, побочных явлений не наблюдалось. Не отмечено изменения уровней АСТ, АЛТ, КК (табл. 1).

По данным опросника отмечено уменьшение количества приступов стенокардии с 2.3±1.77 до 1.73±1.31 раз в сутки, соответственно уменьшилось и количество используемых доз короткодействующих нитратов (нитроглицерин, нитроминт-спрей, изокет-спрей) с 1.73±1.62 до 1±1.41 раз в сутки.

По данным ЭхоКГ, значимых изменений объёмов сердца и фракции выброса на фоне лечения милдронатом не обнаружено (табл. 2).

Не отмечено изменений липидного спектра у пациентов контрольной группы (табл. 3).

У пациентов основной группы в конце лечения милдронатом выявлено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходными данными (см. рисунок). Достоверные изменения в содержании ХС, ХС ЛПВП и ТГ не обнаружены.

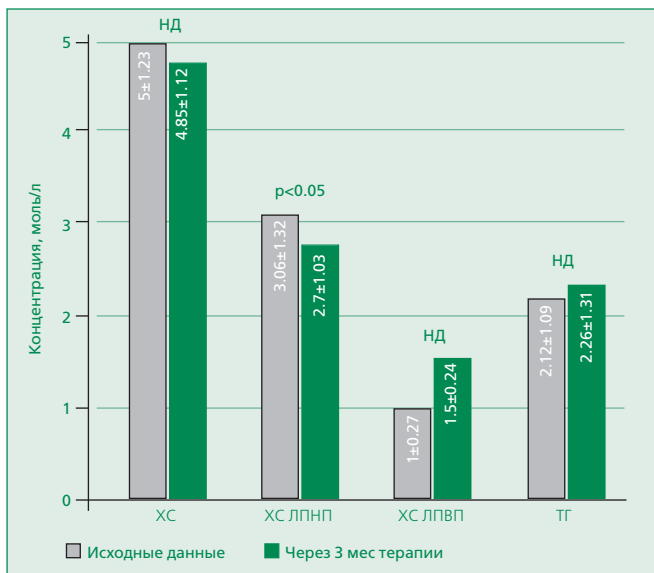
Анализ динамики факторов воспаления показал, что уровень СРБ и ИЛ-6 у больных группы сравнения достоверно не изменился: СРБ – исходно 1.6±1.9 мг/л, через 3 мес 1.7±1.6 мг/л (p>0.05), ИЛ-6 - исходно 3.5±2.6 пг/мл, через 3 мес 3.4±2.3 пг/мл (p>0.05). У больных, получавших милдронат, отмечено достоверное снижение уровня СРБ – с 1.5±1.8 до 1.0±1.1 мг/л (p<0.01) и отсутствие достоверного снижения уровня ИЛ-6 – исходно 3.7±2.3 до 3.4±1.8 пг/мл (p>0.05).

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ на фоне лечения милдронатом

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходные данные	через 3 мес	исходные данные	через 3 мес
АО, см	3.42±0.43	3.59±0.55	3.58±0.64	3.71±0.92
ЛП, см	3.65±0.50	3.69±0.48	3.59±0.67	3.56±0.82
КДР, см	5,62±0.56	5.61±0.60	5,53±0.46	5.48±0.82
КСР, см	3.63±0.61	3.60±0.67	3.52±0.76	3.46±0.87
ФВ ЛЖ, %	54.4±10.73	56.1±6.83	56.3±8.29	57.6±7.42

Таблица 3. Липидный спектр пациентов контрольной группы через 3 мес наблюдения

Период исследования	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Исходные данные	4.8±1.38	3.12±1.05	1.2±0.26	1.94±0.98
Через 3 мес	4.7±1.17	3.02±0.91	1.34±0.79	2.2±1.24



Динамика липидного спектра у больных основной группы на фоне приема милдроната.

В обеих группах не было достоверного изменения уровня ЛП(α): в основной группе 39±40 и 33.5±35.5 пг/мл (p>0.05), в группе сравнения 42.3±39.8 и 39.9±41.6 пг/мл (p>0.05) соответственно.

Нарушение функции эндотелия исходно выявлено у 9 (30%) больных основной группы и у 7 (23%) больных группы сравнения. В основной группе в среднем до лечения процент потокзависимой вазодилатации составил 5.01±1.74%. После терапии отмечено увеличение данного показателя, однако недостоверное – 5.31±2.38% (p>0.05). В группе сравнения ПЗВД составила 4.87±2.51 и 4.73±2.16% (p>0.05) соответственно.

На фоне терапии милдронатом отмечено достоверное повышение уровня NO₃ в сыворотке крови: исходно 33.5±10.0 мкмоль/л, на фоне терапии – 44.1±32.3 мкмоль/л (p<0.05). Уровень NO₃ в группе сравнения значимо не изменился – 38.7±11.2 и 36.9±24.7 мкмоль/л (p>0.05).

Таким образом, терапия милдронатом в дозе 1000 мг в сутки в течение 3 мес привела к снижению уровня ХС ЛПНП, СРБ и повышению уровня NO₃.

Обсуждение

Использование корректоров метаболизма, к которым относится милдронат, в кардиологической практике началось около 15 лет назад [7,8]. Эти препараты «переключают» метаболизм кардиомиоцитов с ис-

пользования жирных кислот для образования АТФ на использование глюкозы. Хотя этот путь и не является наиболее энергетически выгодным, он позволяет нивелировать метаболические сдвиги в миокарде, вызванные недостатком кислорода. В первую очередь, это перегрузка митохондрий жирными кислотами и накопление таких продуктов нарушенного метаболизма, как ацилкарнитин и ацил-коэнзим А [11,12].

Процесс бета-окисления жирных кислот требует использования большого количества кислорода. В результате накапливается избыточное количество протонов и лактата [10]. Свободные жирные кислоты, перегружая митохондрию, блокируют окисление глюкозы в случае реперфузии ишемизированного миокарда [13], а интенсивное окисление жирных кислот в миокарде в постшемический период снижает функциональные возможности сердца [11].

К естественным механизмам защиты кардиомиоцитов при ИБС также можно отнести переход на использование глюкозы. Такое изменение метаболизма происходит в гибернирующем миокарде [14].

Полученные в ходе исследования данные о снижении количества приступов стенокардии и уменьшении использования короткодействующих нитратов на фоне приёма милдроната соответствуют результатам наших предыдущих работ, где было также выявлено влияние терапии милдронатом на перфузию миокарда ЛЖ и на параметры центральной гемодинамики [15–17]. Было показано, что применение милдроната в дозе 1000 мг в сутки в течение 6 нед ведёт к положительному изменению клинической картины у больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения) за счет уменьшения частоты ангинозных приступов и, соответственно, количества используемых короткодействующих нитратов. Также улучшается такой объективный показатель, как толерантность к физической нагрузке, по данным велоэргометрии. Кроме того, по данным радионуклидной перфузионной скintiграфии, уменьшается глубина дефектов перфузии миокарда ЛЖ и стрессиндуцируемая ишемия [16]. Использование милдроната у больных ИБС (постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения), по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии, ведёт к увеличению ФВ ЛЖ и положительному изменению временных параметров систолы и диастолы ЛЖ - пиковой скорости заполнения ЛЖ, пиковой скорости изгнания и к снижению времени пикового наполнения. Нами была подтверждена возможность использования метаболи-

ческих корректоров для терапии больных ИБС и/или недостаточностью кровообращения на фоне стандартной терапии [17].

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что милдронат оказывает и другие эффекты. Уменьшение количества ХС ЛПНП можно объяснить нормализацией функции мембраны кардиомиоцитов, что обуславливает лучшее связывание ЛПНП с рецепторами апоВ100. Не совсем понятен механизм снижения уровня СРБ. Известно, что у больных атеросклерозом происходят определенные клеточные и гуморальные сдвиги. Увеличивается активность цитокинов, белков острой фазы, ростовых факторов, молекул адгезии. Установлено, что основным фактором, инициирующим синтез С-реактивного белка гепатоцитами, являются цитокины, прежде всего интерлейкин 6 (ИЛ-6) [18]. Поскольку СРБ, интерлейкины и молекулы адгезии являются маркерами воспаления, связанными с прогрессированием атеросклероза, то снижение их уровня может расцениваться как положительный эффект. Возможно, милдронат способствует ослаблению экспрессии семейства интерлейкинов 1 (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β), обладающих провоспалительной направленностью действия [19].

Увеличение уровня NO₃ объясняется тем, что милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, из которого синтезируется карнитин. Терапия милдронатом приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез NO. NO очень быстро распадается на метаболиты, из которых наиболее доступным биохимическим маркером для исследования состояния функции эндотелия является именно NO₃. Следует заметить, что при этом наблюдавшееся в нашем исследовании незначительное улучшение функции эндотелия (увеличение ПЗВД) носило недостоверный характер. Возможно, это объясняется тем, что включенные в исследование больные уже принимали ингибиторы АПФ и статины, которые, как известно, положительно влияют на эндотелиальную функцию [20, 21], а также необходимостью более длительной терапии.

Положительное влияние корректоров метаболизма на липидный спектр было показано в ряде работ [22, 23]. У больных ИБС препараты этой группы оказывали нормализующее влияние на соотношение про- и антиатерогенных фракций липидов крови [24].

Заключение

Таким образом, настоящая работа продемонстрировала, что использование корректора метаболизма милдроната приводит не только к антиангинальному и антиишемическому эффекту, но и изменяет липидный спектр, снижая уровень ХС ЛПНП и С-реактивного белка, важного фактора воспаления у больных ИБС, и повышает содержание NO₃, регулирующего эндотелиальную функцию. Следовательно, добавление мил-

дроната к стандартной терапии у пациентов с ИБС может способствовать достижению целевых уровней липидов на фоне приема статинов в более высоком проценте случаев. Снижение уровня СРБ, раннего маркера воспалительных процессов, позволяет надеяться, что корректоры метаболизма участвуют и в процессе стабилизации атеросклеротической бляшки, внося свой вклад в предупреждение развития острых коронарных событий.

Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2004.
2. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A-thiolase. *Circ Res* 2000;86:580–8.
3. Bricaud H, Brottier L, Barat JL et al. Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ther* 1990;4(Suppl 4):861–5.
4. Hansen PR. Myocardial reperfusion injury: experimental evidence and clinical relevance. *Eur Heart J* 1995;16:734–40.
5. Lopaschuk GD. Fatty acid and glucose metabolism: a target for intervention. In: Hearse DJ, ed. *Metabolic approaches to ischaemic heart disease and its management*. London: Science Press, 1998; P. 44–57.
6. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial *JAMA*. 2004;291:309–16.
7. Гуревич М.В., Гуревич К.Г. Применение метаболических препаратов триметазидина и милдроната при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и их сочетании. *Фарматека* 2002;(4):24–7.
8. Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачева Т.А., Мамчур С.Е. Миокардиальная цитопротекция ингибитором β -окисления жирных кислот милдронатом в виде монотерапии и в сочетании с β -адреноблокатором атенололом у больных постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Кардиология* 2003;43:15–8.
9. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res* 1996;79:940–8.
10. 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.
11. Lopaschuk GD, Wambolt R, Barr L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Therap*. 1993;264:135–44.
12. Lopaschuk GD, Stanley WC. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *Circulation*. 1997;95:313–5.
13. Lopaschuk G, Belke D, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:263–76.
14. Dorbala Sh, Di Carli MF. Metabolic imaging of myocardial stunning. *Circulation*, 1992;86(6):1671–91.
15. Наумов В.Г., Сергиенко И.В., Малахов В.В. Влияние курсовой терапии милдронатом на ишемию миокарда у больных ишемической болезнью сердца. VI Российская конференция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», М., 2005: 148.
16. Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения. *Атмосфера. Кардиология* 2005;2:43–5.
17. Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Габрусенко С.А., и др. Влияние терапии корректорами метаболизма на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения. *РФК* 2007: в печати.
18. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767–72.
19. 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.
20. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481–7.
21. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, et al. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001;88:1291–4.
22. Корягина Н.А., Василец Л.М., Туев А.В. Возможности милдроната в комплексной антиаритмической терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», М., 2007: 122–123.
23. Зорькина А.В., Александровский А.А., Бин Хатабин Х.А.А. Влияние милдроната и мексидола на некоторые показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца. Там же.
24. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Фролов А.А. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология. *Лечащий врач* 2003;(4):23–8.

Нерешенные вопросы цитопротективной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

М.Е. СТАЦЕНКО, С.В. ТУРКИНА, А.А. ЕРМОЛЕНКО

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Unsolved problems of cytoprotective therapy in patients with coronary heart disease

M.E. STATSENKO, S.V. TURKINA, A.A. ERMOLENKO

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia

Аннотация

Представлены данные о доказанной эффективности цитопротекции миокарда р-foх-ингибиторами триметазином и мельдонием при ишемической болезни сердца. Однако не определен алгоритм их дифференцированного назначения на различных этапах формирования ишемического ремоделирования у пациентов этой категории с учетом механизма метаболического воздействия. Одним из возможных путей увеличения эффективности использования р-foх-ингибиторов может стать последовательное назначение мельдония и триметазида в различные периоды острой и хронической ишемии миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кардиопротекция, р-foх-ингибиторы.

The paper gives data on the proven efficiency of myocardial cytoprotection with the pFOX inhibitors trimetazidine and meldonium for coronary heart disease. However, no algorithm has been defined for their differentiated use at different ischemic remodeling stages in these patients in terms of the mechanism of metabolic effects. Sequential use of meldonium and trimetazidine in different periods of acute and chronic myocardial ischemia may become one of the possible ways to increase the efficacy of the pFOX inhibitors.

Keywords: coronary heart disease, cardioprotection, pFOX inhibitors.

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
ВРС — вариабельность ритма сердца
ДМ — дисфункция митохондрий
ДЦЖК — длинноцепочечные жирные кислоты
ЖК — жирные кислоты
ИБС — ишемическая болезнь сердца
КМЦ — кардиомиоциты

КЦЖК — короткоцепочечные ЖК
ЛЖ — левый желудочек
СД — сахарный диабет
СЖК — свободные жирные кислоты
СР — свободные радикалы
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одна из главных причин заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. По оценке Всемирной организации здравоохранения, от ИБС ежегодно умирают 7,3 млн человек [1, 2]. Несмотря на успехи и достижения в области консервативного лечения, а также коронарного вмешательства при ИБС, заболеваемость и смертность у этих пациентов, особенно при наличии сахарного диабета (СД) 2-го типа остается высокой. Одной из главных причин этого может быть отсутствие достаточно эффективной стратегии кардиопротекции, несмотря на понимание роли митохондрий и «митохондриального ремоделирования» — структурных и функциональных изменений в митохондриях, возникающих при ишемии/реперфузии, «оглушении, гибернации и прекодиционировании миокарда», сопряженных с различными периодами течения ИБС [3–5]. В то же время развитие и прогрессирование вторичной «дисфункции митохондрий» (ДМ) у пациентов этой

категории может быть опосредовано диабетическим поражением сердца [6].

Нарушение энергетического обмена митохондрий кардиомиоцитов (КМЦ) при ишемии — наиболее изученная сторона ДМ [7]. В настоящее время ИБС рассматривается не только как дисбаланс между снабжением миокарда O_2 и потребностью в нем. Одним из ключевых факторов развития ишемии является нарушение энергетического метаболизма в КМЦ вследствие дисбаланса между окислением глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК), что приводит к сокращению выработки аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), ацидозу клетки и перегрузке ее кальцием, нарушению гомеостаза клетки. Поступающий к миокарду кислород нужен исключительно для создания энергетического субстрата (АТФ), необходимого для полноценной работы, именно для предупреждения его дефицита в условиях ишемии. К основным биохимическим процессам, происходящим в митохондриях, относятся цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), окисление жирных кислот (ЖК), карнитинный цикл, транспорт электро-

Сведения об авторах:

Туркина Светлана Владимировна — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Ермоленко Анна Андреевна — клинический ординатор каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Контактная информация:

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов; e-mail: mestatsenko@rambler.ru

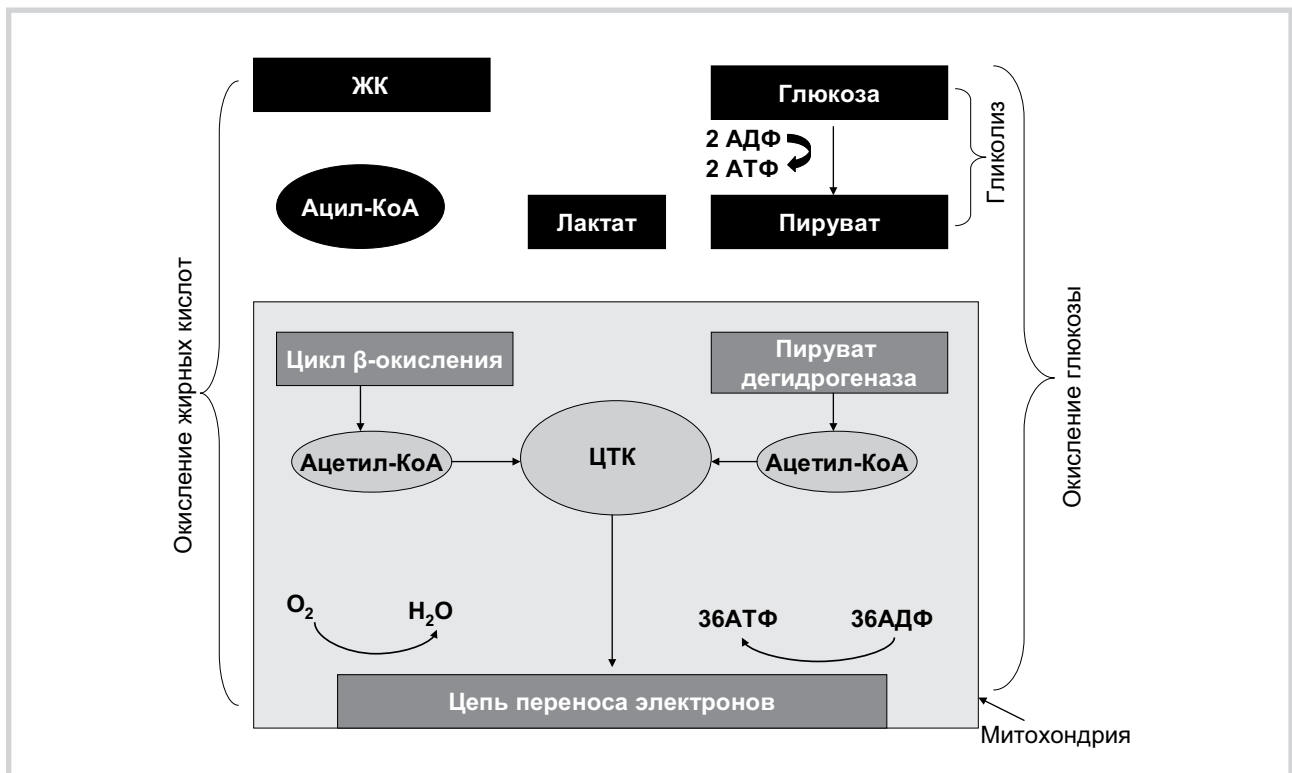


Рис. 1. Два пути утилизации энергетических субстратов в КМЦ [8].

нов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование. Основным энергетическим ресурсом для миокарда служат СЖК. В результате процесса β-окисления СЖК образуется от 65 до 70% АТФ, остальные 20—25% АТФ миокард получает за счет анаэробного распада глюкозы (гликолиза) в цитоплазме КМЦ (рис. 1).

В условиях ишемии нарушаются все процессы, связанные с потреблением кислорода: β-окисление, окислительное декарбоксилирование и фосфорилирование. Нарушается регуляция активности ключевых ферментов метаболизма углеводов и СЖК, контролирующих транспорт и скорости окисления энергетических субстратов в митохондриях. Тем самым изменяется вклад энергетических источников в образование АТФ. Снижается активность обоих путей метаболизма: анаэробный гликолиз становится основным источником АТФ, а аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к β-окислению СЖК. В свою очередь компенсаторно активируется гликолиз, что ведет к избыточному образованию пирувата и смещению равновесия лактат—пируват в сторону лактата. В цитоплазме растет концентрация СЖК, которые еще больше затрудняют работу пируватдегидрогеназного комплекса и усугубляют разобщение гликолиза и окисления глюкозы, а также оказывают повреждающее действие на мембраны КМЦ. Снижение синтеза АТФ ведет к нарушению зависимых от АТФ процессов, в результате чего увеличивается внутриклеточная концентрация кальция (нарушение диастолической функции, активация мембранных фосфолипаз и перекисного окисления липидов, повышение проницаемости мембран митохондрий и клеток), снижается сократимость миокарда (рис. 2).

Понимание сущности «метаболического ремоделирования» в миокарде [9], возникающего при ишемии, определяет необходимость обязательного использования препаратов, которые модифицируют процессы образования АТФ в КМЦ. Это обеспечивает эффективное лечение больных ИБС независимо от механизма, способствующего его возникновению.

Цитопротекторы миокарда — препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическими эффектами, а опосредуется оптимизацией процессов образова-

ния и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на КМЦ, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» и ДМ.

Единой классификации кардиоцитопротекторов не существует. В.П. Михин (2011), предложил построить ее на основании локализации фармакологического эффекта препарата [10]:

Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта:

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы.
 - 1.1. Торможение окисления ЖК:
 - подавление β-окисления ЖК (триметазидин);
 - подавление транспорта ЖК в митохондрии (мельдоний).
 - 1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат-2-этил-6-метил-3-оксипиридин).
 - 1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q₁₀).
2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии: фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота.
3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин) — мало разработаны и малоэффективны.
4. Антиоксиданты и цитопротекторы митохондрий, обладающие антиоксидантными свойствами.

При выборе препарата следует учитывать, что для окисления глюкозы в метаболической цепи синтеза АТФ на одну молекулу АТФ требуется на 35—40% кислорода меньше, чем при окислении СЖК. При этом экономия кислорода обеспечивается не только за счет особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счет отсутствия необходимости поступления ЖК в митохондрии (15—20%), для активного транспорта которых требуется АТФ, дефицитная в условиях гипоксии. Показано, что резкий дисбаланс между окислением глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития

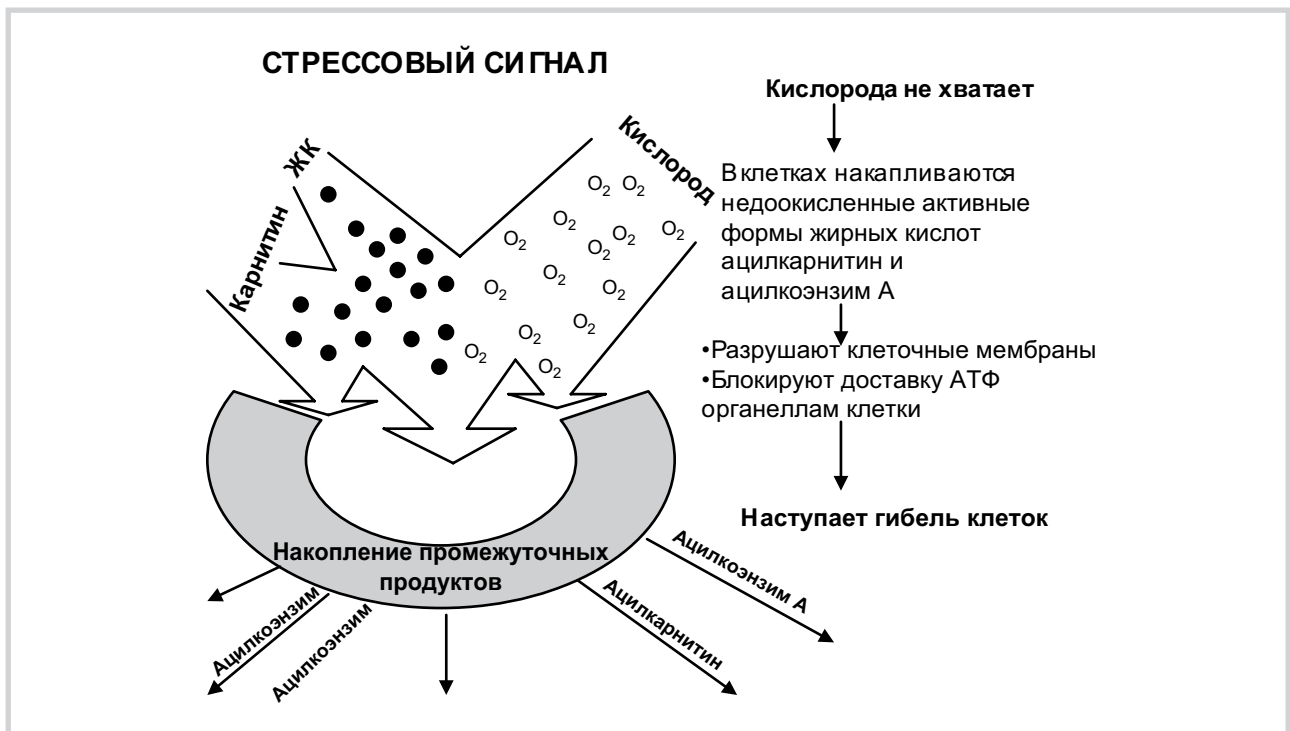


Рис. 2. Метаболизм клетки в условиях ишемии.

опасных нарушений ритма сердца [11]. Поэтому использование препаратов, разными путями блокирующих β -окисление СЖК и на альтернативной основе стимулирующих окисление глюкозы, рассматривается как наиболее перспективное направление цитопротекции миокарда.

Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление ЖК, являются *p*-fox-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся используемые в России триметазидин и мельдоний. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления СЖК (рис. 3). Мельдоний уменьшает интенсивность β -окисления СЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных ЖК (ДЦЖК), в то время как короткоцепочечные ЖК (КЦЖК) могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом недоокисленные ЖК внутри митохондрий не накапливаются. Это означает, что мельдоний практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех ЖК. Это происходит в силу того, что мельдоний, являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов γ -бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию γ -бутиробетаина в карнитин, тормозит поступление в клетку карнитина, тем самым снижая зависимый от карнитина транспорт ЖК в митохондрии мышечной ткани [12].

В отличие от него триметазидин тормозит β -окисление ДЦЖК и КЦЖК в митохондриях, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления ЖК (3-кетואцил-КоА-тиолазу) [13]. Ингибируя β -окисление СЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы — пируватдегидрогеназы, что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса образования энергии и одновременным уменьшением образования свободных радикалов (СР) на фоне блокады β -окисления СЖК. Кроме того, триметазидин активно участвует в утилизации сохраняющихся ЖК, стимулируя обмен фосфолипидов в саркомерме. Вследствие этого уменьшается содержание СЖК и создаются

благоприятные условия для восстановления структурной целостности клеточных мембран [14]. Важным следствием действия триметазидина является устранение ацидоза и высокой концентрации внутриклеточного кальция, характерных для ишемии, гипоксии и перерастяжения КМЦ, наблюдающихся при стенокардии и сердечной недостаточности [15]. Таким образом, анализ механизма действия мельдония и триметазидина свидетельствует, что последовательное применение этих препаратов в проведении цитопротекции может усиливать процессы ингибирования β -окисления СЖК у пациентов с ИБС. Введение мельдония опосредовало бы ограничение транспорта ДЦЖК, в то время как триметазидин тормозил β -окисление ДЦЖК и КЦЖК непосредственно в митохондриях, активируя гликолиз.

Клинические исследования, проведенные до настоящего времени, показали высокую антиангинальную активность каждого из описанных *p*-fox-ингибиторов. Триметазидин — первый препарат из группы цитопротекторов миокарда, рекомендованный экспертами ЕОК (1997) и АКК/ААС (1999), а также экспертами ВНОК (2008) в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией. Сделанные рекомендации базируются на данных клинических исследований, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране: TRIMPOL-I (1999), ТАСТ (Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy) (2002), ТРИУМФ (2003), ПРИМА (2008). Показано, что препарат влияет на все нарушения, наблюдаемые в ишемизированном миокарде: препятствует накоплению СР и недоокисленных продуктов обмена, улучшает зависимую от эндотелия вазорелаксацию, сохраняет внутриклеточное содержание высокоэнергетических фосфатов, уменьшает выраженность внутриклеточного ацидоза и накопления натрия и кальция в КМЦ, лимитирует цитолиз и опосредованное СР повреждение мембран, сохраняя функции митохондрий и энергетический метаболизм, участвует в регуляции апоптоза КМЦ, что опосредуют эффективность препарата в лечении не только стенокардии, но и идиопатической дилатационной, диабетической и ишемической кардиомиопатии, при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Показано, что включе-

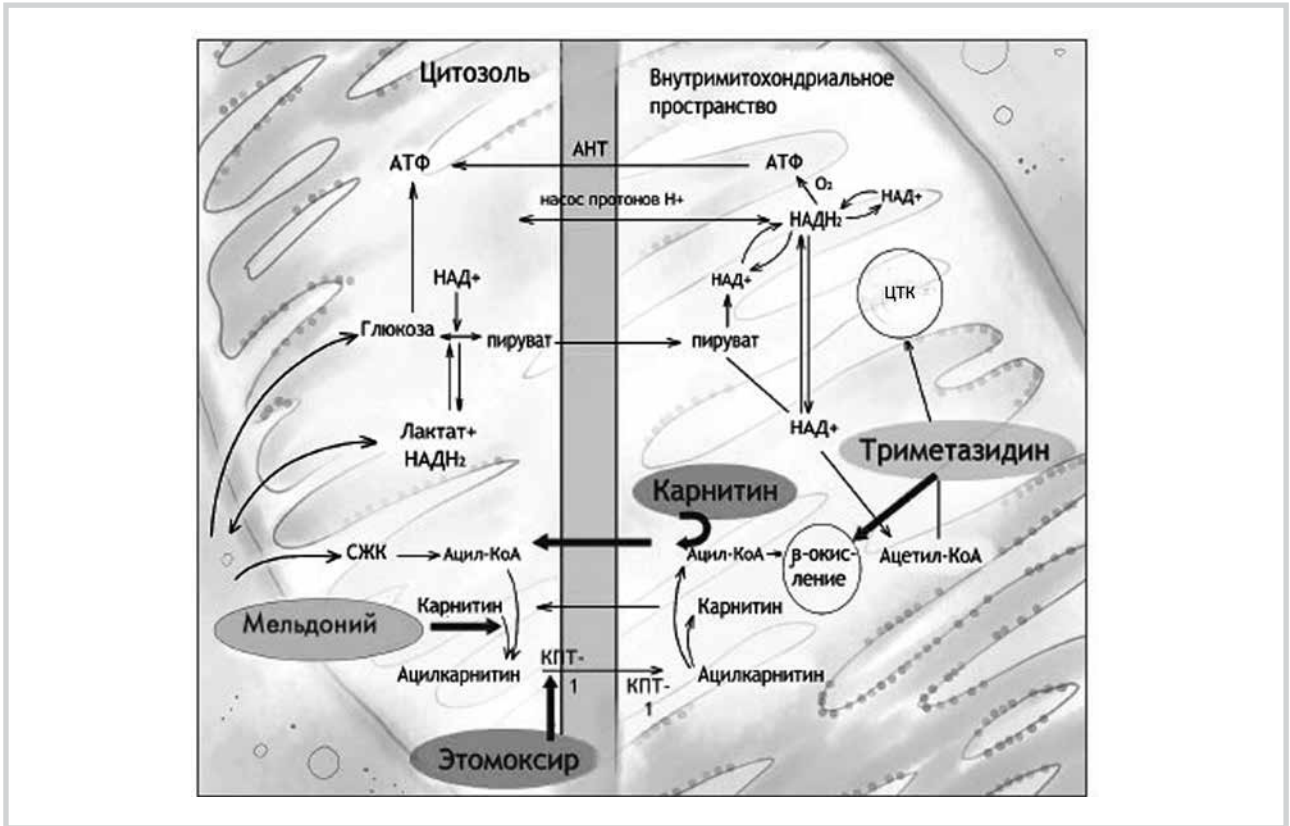


Рис. 3. Принцип действия ингибиторов СЖК.

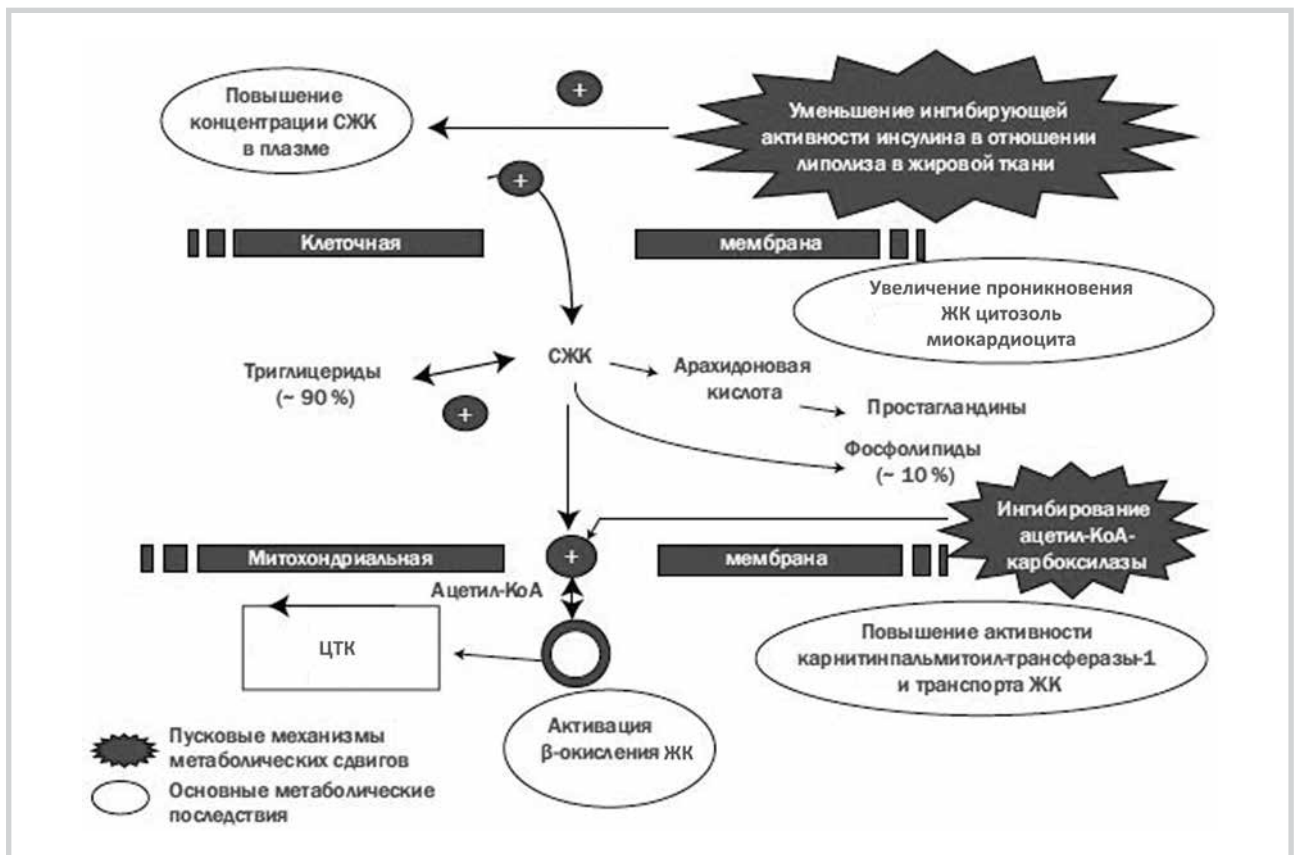


Рис. 4. Механизмы усиления окисления ЖК при СА [24].

ние в стандартную схему лечения больных с ХСН триметазидина повышает переносимость физической нагрузки, улучшает качество жизни пациентов пожилого возраста, диастолическую и систолическую функцию сердца, устраняет нарушения локальной сократимости миокарда, оказывает дополнительное нефропротективное действие [16]. Как уже упоминалось, триметазидин блокирует один из этапов окисления ЖК и способствует по реципрокному механизму, впервые описанным Randel (1967), компенсаторному усилению окисления глюкозы. Хотя остается непонятным, почему триметазидин при внутривенном введении не улучшает состояния больных с инфарктом миокарда (EMIR-FR, 1997) [17].

Высокая противоишемическая эффективность мельдония также продемонстрирована в целом ряде последних исследований при стенокардии (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II, 2010), инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании, положительное действие препарата на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребности в нитратах. Отмечены антиаритмогенный эффект мельдония, уменьшение потребности в ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией, при заболеваниях периферических артерий (исследование MI&CI, 2010), в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической ХСН [12], в раннем постинфарктном периоде [18], у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации [19]. В обзоре В.Я. Дзерве и И.Я. Калвиньша [12] подчеркивается, что мельдоний способен воздействовать на все нарушения, происходящие в ишемизированном миокарде: препарат уменьшает выраженность внутриклеточного ацидоза и препятствует накоплению натрия и кальция в КМЦ, лимитирует цитолиз и опосредованное СР повреждение мембран, сохраняя функции митохондрий и энергетический метаболизм, участвует в регуляции апоптоза КМЦ.

Как мельдоний, так и триметазидин могут активно включаться в другие внутриклеточные метаболические процессы, способствуя нормализации углеводного и липидного обмена, снижать скорость прогрессирования атеросклероза, бороться с окислительным стрессом, уменьшать явления инсулинорезистентности, снижать риск смерти и прогрессирования диабетических осложнений. Применение метаболических препаратов у больных с СД и ИБС особенно важно, поскольку у больных СД нарушен метаболизм глюкозы и обмен веществ миокарда сдвинут в сторону преимущественного использования СЖК [20]. Угнетение липогенеза под действием инсулина способствует повышению содержания СЖК как в плазме, так и в миокарде больных СД и нарушению метаболизма [21] (рис. 4).

Большое значение имеет также накопление в миокарде промежуточных продуктов β -окисления СЖК — ацилКоА, ацилкарнитина, СР, арахинонатов и простагландина E_2 . Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматической сети и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке КМЦ Ca^{2+} . В результате снижается сократительная активность миокарда, развивается диастолическая дисфункция, что присуще диабетической кардиопатии [22]. Ацилкарнитин и ацил-КоА блокируют не только Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматической сети и, следовательно, кальциевый насос, но и Na^+ , K^+ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), адениннуклеотидтранслоказу и АТФ-насос [23]. Показано, что использование мельдония у пациентов с ХСН и СД 2-го типа сопровождается патогенетически важным снижением концентрации липидов, достоверно уменьшая уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности, уменьшает выраженность инсулинорезистентности, окислительного стресса и хронического системного воспаления.

Улучшение показателей метаболизма и уменьшение выраженности гиперсимпатикотонии по данным оценки вариабельности ритма сердца (ВРС) на фоне приема мельдония сопровож-

далось улучшением функционального состояния органов-мишеней: уменьшению суммарного числа пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и достоверным увеличением больных с нормальной его геометрией, отмечено увеличение доли пациентов с I типом диастолической дисфункции.

Нефропротективное влияние мельдония при его использовании в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и СД 2-го типа проявлялось улучшением фильтрационной функции почек и внутриклубочковой гемодинамики, антипротеинурическим эффектом [25, 26].

В работе G. Fragasso и соавт. [27] триметазидин как при краткосрочном, так и долгосрочном применении не только улучшал показатели сократительной функции ЛЖ, но и способствовал снижению гликемии натощак; кроме того, отмечено его позитивное влияние на эндотелий по данным оценки изменения содержания эндотелина-1. Отмечены и другие положительные эффекты триметазидина, которые можно было бы рассматривать как дополнительные положительные эффекты именно в группе больных СД: возможность влияния на регуляцию показателей ВРС [28].

К достоинствам метаболической терапии можно отнести ее безопасность, возможность использования как в острых случаях сердечно-сосудистых заболеваний, так и при их хронических формах. Обращает внимание, что различия в точке приложения действия обсуждаемых р-fox-ингибиторов могут лежать в основе дифференцированного подхода к их использованию в различные периоды ишемии. При острой ишемии СЖК не могут подвергаться никаким биохимическим превращениям, в том числе окислению, пока не будут активированы. Активация ЖК протекает на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, коэнзима А и ионов Mg^{2+} . Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой. Переносчиком активированных ДЦЖК через внутреннюю мембрану митохондрий служит карнитин. Поэтому становится понятным, что в этом случае в большей степени сопряженным с этим фармакологическим эффектом будет обладать мельдоний. В то же время метаболические сдвиги, характерные для хронической ишемии, носят другой характер — анаэробный гликолиз остается единственным источником образования АТФ, поэтому использование триметазидина при длительном лечении больных ИБС возможно более оправданно. Действительно, полученные к настоящему времени клинические результаты свидетельствуют о кардиопротекторных эффектах мельдония при его краткосрочном использовании у пациентов в раннем постинфарктном периоде [29].

Таким образом, в дальнейших клинических исследованиях целесообразно оценить эффективность последовательной цитопротекции миокарда у пациентов с ИБС, комбинируя парентеральное назначение мельдония с последующим длительным использованием триметазидина. Складывается впечатление, что такой подход к терапии ИБС наиболее трудоемок, но и более эффективен [5].

Заключение

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость назначения и доказанная эффективность проведения дополнительной направленной на защиту миокарда цитопротективной терапии препаратами из группы р-fox-ингибиторов СЖК у пациентов с ИБС. Однако до настоящего времени не определен алгоритм их дифференцированного назначения на различных этапах формирования ишемического ремоделирования у пациентов этой категории с учетом механизма метаболического воздействия. Одним из возможных путей увеличения эффективности использования р-fox-ингибиторов может стать последовательное назначение мельдония и триметазидина в различные периоды острой и хронической ишемии миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Takii T, Yasuda S, Takahashi J et al. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J*. 2010;74(1):93-100. doi:10.1253/circj.CJ-09-0619.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188-197. doi:10.1161/CIR.0b013e3182456d46.
3. Hausenloy DJ, Erik Botker H, Condorelli G et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2013;98(1):7-27. doi:10.1093/cvr/cvt004.
4. Lecour S, Botker Hans E, Condorelli G et al. ESC Working Group Cellular Biology of the Heart: Position Paper: improving the preclinical assessment of novel cardioprotective therapies. *Cardiovasc Res*. 2014;104(3):399-411. doi:10.1093/cvr/cvu225.
5. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. *Cardiovasc Res*. 2008;77(2):334-343. doi:10.1093/cvr/cvm005.
6. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(4):537-777. doi:10.1089/ars.2009.2531.
7. Stanley, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005;85(3):1093-1129. doi:10.1152/physrev.00006.2004.
8. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. *Энергетический обмен сердца*. 2009;1:12.
9. Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? *Cardiovasc Res*. 2004;61(2):218-226. doi:10.1016/j.cardiores.2003.11.014.
10. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии. *Архив внутренней медицины*. 2011;1:21-28.
11. Ashrafian H, Frenneaux MP, Lionel H et al. Metabolic Mechanisms in Heart Failure. *Circulation*. 2007;116:434-448. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702795.
12. Дзерве В.Я., Калвиньш И.Я. *Милдронат в кардиологии. Обзор исследований*. Рига; 2013.
13. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*. 2000;86:487-489. doi:10.1161/01.RES.86.5.580.
14. Napoli D, Taccardi A, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2005;91:161-165. doi:10.1136/hrt.2003.031310.
15. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J*. 2004;25:634-641.
16. Стаценко М.Е., Спорова О.Е. Влияние триметазидина на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(5):57-61.
17. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. *Eur Heart J*. 2000;21:1537-1546. doi:10.1053/euhj.1999.2439.
18. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль рФох-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив*. 2014;1:54-59.
19. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал*. 2009;1(75):31-37.
20. Rosano GM, Vitale C, Fragasso G. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;98:14-18. doi:10.1016/j.amjcard.2006.07.004.
21. Miles JM, Nelson RH. Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids. *Horm Metab Res*. 2007;39(10):726-729. doi:10.1055/s-2007-990273.
22. Leichman JG, Aguilar D, King TM et al. Association of plasma free fatty acids and left ventricular diastolic function in patients with clinically severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):336-341.
23. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes C et al. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010;90:207-258. doi:10.1152/physrev.00015.2009.
24. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н. Место р-foh ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2011;2(88):102-110.
25. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечащий врач*. 2012;7:62-67.
26. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лемперт Б.А., Евтерева Е.Д. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Лечащий врач*. 2012;3:77-82.
27. Fragasso G, Piatti PM, Monti L et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003;146(5):E18. doi:10.1016/S0002-8703(03)00415-0.
28. Новикова М.В., Глезер М.Г. Влияние триметазидина на показатели суточного мониторирования электрокардиограммы и variability сердечного ритма *Кардиоваскулярная профилактика и терапия*. 2013;12(5):68-74.
29. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Применение мельдония в комплексной терапии сердечной недостаточности в раннем постинфарктном периоде. *Терапевтический архив*. 2014;4:30-35.

Поступила 03.11.2015

АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ АСТЕНИИ МЕЛЬДОНИЕМ

М.Е. Стаценко*, С.В. Недогода, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко, Л.В. Полетаева, В.В. Цома, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок

Волгоградский государственный медицинский университет.
400131, Волгоград, Площадь Павших борцов, 1

Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием

М.Е. Стаценко*, С.В. Недогода, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко, Л.В. Полетаева, В.В. Цома, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок
Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, Площадь Павших борцов, 1

Цель. Оценить влияние мельдония на выраженность астенического синдрома (АС) у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ) при его использовании в составе комбинированной терапии.

Материал и методы. Обследовано 180 пациентов (n=180; >65 лет) с АГ 1–2 степени и вторичным соматогенным АС (по шкале MFI-20). Пациенты рандомизированы на 3 группы по схеме приема препарата. 1 группа – курс мельдония (500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес; 2 курса). 2 группа – непрерывный прием (500 мг однократно утром в течение 12 мес). 3 группа – контроль (осуществляли прием только антигипертензивных препаратов). Оценку АС проводили по шкалам MFI-20 исходно и на 52 нед лечения.

Результаты. В 1 и 2 группах найдено уменьшение проявлений АС. В 1 группе доля больных с общей астенией снизилась на 70,5% (p<0,05), физической астенией – на 47,7% (p<0,05), с пониженной активностью – на 33,3%, сниженной мотивацией – на 25%. Во 2 группе отмечено уменьшение количества пациентов с общей астенией на 60% (p<0,05), физической астенией – на 39,7%, пониженной активностью – на 79,9% (p<0,05), сниженной мотивацией – на 12,2% и психической астенией – на 77,7% (p<0,05). В 3 группе (контроль) данные показатели практически не изменились, а по шкале психической астении доля пациентов увеличилась на 45,4% (p<0,05).

Заключение. Мельдоний в составе комплексной терапии АГ способен уменьшать проявления вторичного соматогенного АС. Более выраженный антиастенический эффект достигается при приеме мельдония в дозе 500 мг/сут непрерывно в течение 52 нед.

Ключевые слова: пациенты пожилого возраста, артериальная гипертензия, соматический астенический синдром, мельдоний.

РФК 2013;9(1):25–30

Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: management potential of meldonium

M.E. Statsenko*, S.V. Nedogoda, S.V. Turkina, I.A. Tyshchenko, L.V. Poletaeva, V.V. Tsoma, A.A. Ledyeva, E.V. Chumachok
Volgograd State Medical University. Ploshchad' Pavshikh bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

Aim. To assess the effect of meldonium (in combination with antihypertensive therapy) on the severity of asthenic syndrome (AS) in elderly patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients (n=180, >65 years old) with HT (grade 1–2) and secondary somatogenic AS (assessed by the MFI-20 scale). The patients were randomized into 3 groups according to the scheme of treatment. Group 1 – intermittent treatment with meldonium (500 mg once daily for 3 months followed by a break 3 months; 2 courses). Group 2 – continuous treatment with meldonium (500 mg once daily for 12 months). Group 3 – control (receive only antihypertensive drugs). Evaluation of AS was assessed by MFI-20 scales at baseline and at week 52 of treatment.

Results. AS signs attenuation was found in groups 1 and 2. In group 1 a number of patients with general asthenia decreased on 70.5% (p<0.05), with physical asthenia – on 47.7% (p<0.05), with reduced activity – on 33.3%, reduced motivation – on 25%. In group 2 a number of patients with general asthenia decreased on 60% (p<0.05), physical asthenia – on 39.7%, reduced activity – on 79.9% (p<0.05), reduced motivation – on 12.2%, mental asthenia – on 77.7% (p<0.05). In group 3 no significant changes in these parameters were found. Moreover a number of patients with mental asthenia increased on 45.4% (p<0.05).

Conclusion. Meldonium included into antihypertensive therapy can reduce the symptoms of secondary somatogenic AS. More pronounced antiasthenic effect can be achieved with meldonium taking regime 500 mg daily continuously for 52 weeks.

Key words: elderly patients, arterial hypertension, somatic asthenic syndrome, meldonium.

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):25–30

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

Сведения об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета ВолгГМУ

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Туркина Светлана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета ВолгГМУ

Тыщенко Ирина Андреевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Полетаева Лариса Васильевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Цома Вера Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Ледяева Алла Александровна – ассистент той же кафедры

Чумачок Елена Валерьевна – аспирант той же кафедры

Несмотря на отсутствие четких определений понятия «астения» или астенического синдрома (АС), последний является одним из наиболее частых синдромов в общемедицинской практике [1, 2]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2020 г. астенические расстройства по частоте встречаемости выйдут на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний.

Распространенность соматогенного АС, развивающегося на фоне артериальной гипертензии (АГ), достигает 60–75% на всех стадиях заболевания, вне зависимости от возраста пациента, что ухудшает течение основного заболевания и существенно снижает каче-

ство жизни [3]. Клинические проявления АС наблюдаются уже на ранних стадиях АГ: на 1 стадии АГ преобладают гиперстенические расстройства — раздражительность, беспокойство, тревога, суетливость, нарушается качество выполняемой работы. На 2 и 3 стадиях АГ клиническая картина астенических расстройств утяжеляется, особенно при сочетании АГ с атеросклеротическими процессами в сосудах головного мозга: развивается психоорганический синдром, проявляющийся нарушениями памяти, внимания, снижением аналитико-синтетической деятельности мышления, присоединяются характерные изменения личности [4,5]. Эти расстройства нередко сочетаются с головной болью, головокружением, шумом в ушах, вазо-вегетативными нарушениями (тахикардия, усиленная потливость, колебания артериального давления (АД), вегетососудистые пароксизмы) [6], снижая качество жизни пациентов и приверженность к лечению.

Патогенетические механизмы развития АС до настоящего времени полностью не ясны. Безусловно, в основе развития соматогенной астении у больных с АГ лежат нарушения центральной и церебральной гемодинамики, способствующие формированию гипертонической энцефалопатии. Однако, одним из факторов, играющих ведущую роль в развитии АС, является нарушение функции ретикулярной активирующей системы (РАС) [7], которая представляет собой плотную нейрональную сеть, ответственную за управление энергетическими ресурсами организма. Благодаря большому количеству нейрофизиологических связей РАС играет важную роль в физической активности, модуляции психологического отношения, аффективного выражения, а также в интеллектуальных функциях. Патологические процессы в сосудистой стенке, присущие АГ, особенно в сочетании с их атеросклеротическими изменениями, способствуют снижению мозгового кровотока, нарушению церебральной гемодинамики, создают предпосылки для изменения вещества головного мозга с постепенным развитием хронической ишемии мозга. Все это способствует формированию нарушений активности РАС у этой категории больных с последующим развитием метаболических расстройств, приводящих к гипоксии, ацидозу с нарушением процессов образования и использования энергии.

Конечно, лечение АС в значительной степени зависит от факторов, его вызывающих, и клинических проявлений, однако независимо от этиологии АС существенное место в лечении занимает медикаментозная терапия. Понимание механизма развития астении на клеточном уровне как нарушение нормального метаболизма клетки приводит к целесообразности использования метаболических корректоров в комби-

нированном лечении пациентов с АС. Применение современных метаболических препаратов при медикаментозном лечении АС позволяет не только оказывать непосредственное гармоничное активирующее действие, но и снизить количество побочных эффектов, включая седацию или гиперстимуляцию, опосредованную использованием психостимуляторов, антидепрессантов, седативных средств.

Известным корректором клеточного метаболизма является мельдоний, который является одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин. Тем самым мельдоний снижает карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани и их окисление, способствуя активации аэробного пути окисления глюкозы, что сопровождается развитием антиишемического эффекта [8]. Отмеченный эффект особенно важен для пациентов с АС, так как установлена четкая связь между уровнем L-карнитина в плазме крови и риском развития АС, а также степенью дефицита L-карнитина, нарушением обмена длинноцепочечных жирных кислот и выраженности симптомов АС [9,10]. Полученные ранее экспериментальные данные [11] позволили использовать мельдоний (Милдронат, Фармстандарт, Россия) как нейропротективный препарат [12–16]. Учитывая метаболические патогенетические механизмы развития АС и возможное положительное действие мельдония на них, в рамках рандомизированного сравнительного исследования МАГ-НИТ («Возможности Милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста») [17] нами проводилась оценка дополнительных возможностей препарата при его длительном приеме в составе комбинированной терапии больных АГ пожилого возраста для коррекции сопутствующего соматогенного астенического состояния.

Цель исследования: оценить влияние мельдония на выраженность АС у пожилых больных АГ при его использовании в составе комбинированной терапии.

Материал и методы

В исследование включено 180 пациентов старше 65 лет с АГ 1–2 степени и легкими или умеренными нарушениями когнитивных функций (показатель $24 < \text{MMSE} < 28$) и получающих антигипертензивную терапию. У всех пациентов в ходе исследования поддерживался целевой уровень АД. В исследование не включались пациенты, осуществляющие прием нейротропных средств и церебропротекторов в течение 6 мес до начала исследования, имеющие заболевания печени в активной стадии или повышение активности АЛТ в 2 раза выше верхних границ нормы, уровень

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)
Мужчины, n (%)	28 (46,7)	20 (33,3)	16 (26,7)
Средний возраст, лет	69,13±1,09*†	73,25±2,19*	67,75±2,05
САД, мм рт. ст.	133,93±1,87*	133,76±1,53*	139,94±1,26
ДАД, мм рт. ст.	81,23±1,2	79,71±1,05*	83,16±1,0
ЧСС, мин ⁻¹	71,67±1,43	70,82±1,02	69,84±0,84
Длительность АГ, лет	15,52±2,46	16,73±3,08	14,98±2,74
ИМ в анамнезе, n (%)	11 (18,3)	9 (15)	10 (16,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (8,3)	4 (6,7)	5 (8,3)
I-II ФК ХСН, n (%)	45 (75)	47 (78,3)	41 (68,3)

*p<0,05 по сравнению с 3 группой; †p<0,05 по сравнению со 2 группой; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности

креатинина >133 мкмоль/л у мужчин и >124 мкмоль/л у женщин, злоупотребляющие алкоголем. Пациенты рандомизированы «методом конвертов» на 3 группы: 1 группа (n=60) – курсовой прием мельдония (Милдронат, Фармстандарт, Россия): по 500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес (2 курса). 2 группа (n=60) – непрерывный прием мельдония: по 500 мг однократно утром в течение 12 мес. 3 группа (n=60) – контрольная: продолжался прием только антигипертензивных препаратов.

Для выявления астенических расстройств использовали опросник MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), шкала которого состоит из 5 подшкал и позволяет оценить общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению. Сумма баллов более 12 хотя бы по одной из шкал – основание для диагноза астении [6]. Оценка когнитивных функций пациентов проводилась при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE).

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Применялись стандартные статистические методы: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$), достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера. Корреляционный анализ осуществляли путем расчета коэффициента Спирмена. Корреляционные связи оценивали как сильные при значении $r \geq 0,7$, средней силы – при $0,3 < r < 0,7$. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты

Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, уровню артериального давления (табл. 1).

В 1 группе больных астеническое расстройство было диагностировано у 44 (73,3%) пациентов, во 2 группе – у 42 (70%), в третьей группе – у 46 (76,7%) обследованных. При анализе шкал MFI-20 отмечено, что чаще у пациентов всех групп регистрировалась общая и физическая астения. Статистически значимых различий между группами не выявлено. В ходе наблюдения в течение 52 нед было отмечено, что в группах пациентов, получающих мельдоний в составе комбинированной терапии, произошло статистически значимое снижение как средних баллов по различным шкалам опросника MFI-20, так и доли больных с АС. В первой группе (прерывистого приема препарата) доля больных с общей астенией снизилась на 70,5% ($p < 0,05$), физической астенией – на 47,7% ($p < 0,05$), с пониженной активностью – на 33,3%, сниженной мотивацией – на 25%. Доля больных с психической астенией не изменилась (10%). Во второй группе отмечено уменьшение количества пациентов с общей астенией на 60% ($p < 0,05$), физической астенией – на 39,7%, пониженной активностью – на 79,9% ($p < 0,05$), сниженной мотивацией – на 12,2% и психической астенией – на 77,7% ($p < 0,05$). В третьей группе (контроля) эти показатели практически не изменились, а по шкале психической астении доля пациентов увеличилась на 45,4% ($p < 0,05$). Через 52 нед наблюдения любые проявления АС регистрировались у 24 (40%) больных 1 группы, у 16 (26,7%) пациентов второй группы и у 54 (90%) обследованных в группе контроля.

При анализе среднего балла по основным шкалам опросника MFI-20 было установлено, что в группах приема мельдония происходит значимое снижение показателей по шкалам общей астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении по сравнению с группой контроля. По шкале общей астении в первой группе средний балл снизился с

Таблица 2. Динамика среднего балла по шкалам опросника MFI-20 у обследованных пациентов

Параметр	1 группа			2 группа			3 группа		
	4 нед	52 нед	Δ%	4 нед	52 нед	Δ%	4 нед	52 нед	Δ%
Общая астения, балл	13,13±0,36	11,67±0,19*†	-11,12	12,44±0,36	11,18±0,27*†	-10,13	13,45±0,36	13,16±0,25	-2,16
Физическая астения, балл	13,23±0,42	11,77±0,29*	-11,04	12,65±0,38	11,53±0,49	-8,85	13,03±0,24	12,61±0,22	-3,22
Пониженная активность, балл	11,83±0,29	11,37±0,22†	-3,89	11,62±0,34	10,62±0,29†	-8,61	12,48±0,31	12,61±0,23	1,03
Снижение мотивации, балл	11,3±0,44	11,03±0,28†	-2,39	11,03±0,27	10,26±0,31†	-6,98	12,35±0,18	12,03±0,18	-2,61
Психическая астения, балл	11,43±0,25	10,93±0,23†	-4,37	11,76±0,26	10,53±0,27†	-10,46	12,06±0,15	12,29±0,21	1,87

*p<0,05 по сравнению с исходным значением; †p<0,05 по сравнению с 3 группой

13,13±0,36 до 11,67±0,19 (p<0,05), во второй группе – с 12,44±0,36 до 11,18±0,27 (p<0,05), в третьей – с 13,45±0,36 до 13,16±0,25 (p>0,05). Между первой, второй и контрольной группой отмечены значимые различия по динамике снижения среднего балла по шкале общей астении: -11,12 и -10,13 против -2,16, соответственно (p<0,05) (табл. 2). Статистически значимые различия среднего балла после лечения между первой и второй группами и третьей группой (контроль) отмечены по шкалам пониженной активности (11,37±0,22 и 10,62±0,29 против 12,61±0,23; p<0,05), снижения мотивации (11,03±0,28 и 10,26±0,31 против 12,03±0,18; p<0,05) и психической астении (10,93±0,23 и 10,53±0,27 против 12,29±0,21; p<0,05).

В ходе исследования проводилась сравнительная оценка двух режимов приема мельдония по его влиянию на степень выраженности АС. Было установлено, что оба режима приема лекарственного средства значительно снижают средний балл по шкале общей астении, уменьшают долю больных с общей астенией (на 70,5% и 60%, соответственно) и физической астенией (на 47,7% и 39,7%, соответственно). Однако по влиянию на пониженную активность и психическую астению лучшие результаты получены в группе непрерывного приема препарата (2 группа). Статистически значимые различия получены по снижению доли больных с пониженной активностью в первой и второй группах обследуемых (33,3% против 79,9%; p<0,05). По шкале психической астении значимых различий между первой и второй группами не отмечено, хотя динамика была выше во второй группе (-4,37 против 0,46). Анализ данных шкалы «Психическая астения» показал, что в первой группе при снижении среднего балла не происходит уменьшения доли больных с психической астенией, тогда как во второй группе значительно снижается доля пациентов с психической астенией после проведенной терапии на 77,7%.

Учитывая, что все пациенты, включенные в исследование, имели легкое или умеренное когнитивное расстройство, проведена оценка взаимосвязи выражен-

ности когнитивного расстройства и наличия астенического синдрома. Установлено, что имеются сильные достоверные обратные корреляционные связи между средним баллом по шкале MMSE и средними показателями по шкалам общей астении (r=-0,84; p<0,05), пониженной активности (r=-0,92; p<0,05), снижения мотивации (r=-0,89; p<0,05) и психической астении (r=-0,96; p<0,05). Между средним баллом по шкале MMSE и показателями физической астении установлена обратная корреляционная связь средней силы (r=-0,56; p<0,05).

Обсуждение

Отмеченные в нашем исследовании взаимосвязи между астеническим синдромом и когнитивной функцией могут быть связаны с улучшением энергетических процессов в клетках РАС с последующим увеличением синтеза АТФ (что связано с основным механизмом действия препарата), а также улучшением кровоснабжения головного мозга. Последнее, по данным ряда авторов [16], обусловлено возможным влиянием мельдония на выраженность эндотелиальной дисфункции. Кроме того, механизмами, через которые реализуется положительное влияние мельдония на когнитивные функции, являются: активация ЦНС, стимуляция физической работоспособности, регресс симптоматики неврологического дефицита, тенденция к нормализации мозгового кровообращения, перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны, увеличение локального кровотока, нормализация биоэлектрической активности мозга, выраженное антиоксидантное действие [18]. В ряде работ отмечен антиастенический эффект препарата у пациентов с АС при соматических заболеваниях, среди которых были и больные АГ [17–20]. Анализ антиастенического действия мельдония в этом исследовании продемонстрировал положительный эффект препарата по всем шкалам астении, но наиболее выраженного в отношении ее психических проявлений, который проявился уже к 14-му дню приема препарата и сохранился на протяжении 2,5 мес. Включение этого препарата в

комплексную терапию остеоартроза у больных АГ способствовало не только более выраженному снижению интенсивности болевого синдрома и проявлений астении, тревоги и депрессии, чем традиционная терапия нестероидными противовоспалительными средствами, но и способствовало потенциации антигипертензивной терапии, что определило позитивное влияние милдроната на качество жизни таких больных [17–20].

Наличие четкой корреляционной зависимости между снижением выраженности АС и улучшением когнитивной функции свидетельствует о взаимосвязи между этими процессами и может подтверждать описанный выше механизм положительного влияния мельдония (Милдроната) на АС. Таким образом, нами установлено, что оба режима приема мельдония у пожилых пациентов с артериальной гипертензией достоверно уменьшают выраженность АС, что происходит параллельно с улучшением когнитивной функции больных. Выявлено, что непрерывный прием препарата является предпочтительным по сравнению с прерывистым приемом по влиянию на показатели пси-

хической астении и пониженной активности. В проведенном нами ранее анализе по результатам недавно завершившегося исследования МАГНИТ постоянный прием препарата был предпочтительнее и по отношению к динамике улучшения когнитивных функций пациентов.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало дополнительные возможности мельдония (Милдронат) при его использовании в составе комбинированной терапии пожилых пациентов с АГ на выраженность симптомов астенического синдрома. Полученные результаты позволяют рекомендовать его в составе комплексной терапии АГ для коррекции вторичного соматогенного АС. Более выраженный антиастенический эффект мельдония отмечен при его приеме в дозе 500 мг/сут непрерывно в течение 52 нед.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Avedisova A.S. Antiasthenic drugs as first-line therapy in asthenic disorders. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2004; 12 (22): 1290–1292. Russian. (Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. *Русский Медицинский Журнал* 2004; 12 (22): 1290–2).
2. Carruthers B.M., Jain A.K., De Meirleir K.L., et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11 (1): 7–97.
3. Vereshagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaia T.S. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow: Meditsina; 1997. Russian. (Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997).
4. Sidorov P.I., ed. *Psichosomatic medicine*. Moscow: MEDpress-inform; 2006. Russian (Сидоров П.И., редактор. *Психосоматическая медицина*. М.: МЕДпресс-информ; 2006).
5. Cockshell S. J., Mathias J. L. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 2010; 40 (08):1253–1267.
6. Aleksandrovskij Ju.A. *Borderline mental disorders*. Textbook. 3rd edition. M.: Meditsina; 2000. Russian (Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства*. Учебное пособие. 3-е издание. М.: Медицина; 2000).
7. Djukova G.M. *Asthenia: criteria for diagnosis and treatment*. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2007; (11):9–13. Russian (Дюкова Г.М. Астения: критерии диагностики и лечение. *Справочник Поликлинического Врача* 2007; (11): 9–13).
8. Kalvin'sh I.Ja. *Mildronat – mechanism of action and prospects of its application*. Riga: AO Grindeks; 2002. Russian (Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига: АО Гриндекс; 2002).
9. Kuratsune H., Yamaguti K., Takahashi M., et al. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18(1): 62–7.
10. Reuter Stephanie E., Evans Allan M. Long-chain acylcarnitine deficiency in CFS. Potential involvement of altered carnitin. *Journal of Internal Medicine* 2011; 270 (1): 76–84.
11. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. *CNS Drug Rev* 2005; 11(2):151–168.
12. Damulin I.V., Koberskaja N.N., Antonenko L.M. Impact of mildronat on cognitive impairment at dyscirculatory encephalopathy: clinical and electrophysiological study. *Nevrologicheskiy Zhurnal* 2006; (4):45–50. Russian (Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование. *Неврологический Журнал* 2006; (4): 45–50).
13. Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Ju. Antioxidant effect of mildronat and carnitine in treatment of patients with vascular disease of brain. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya* 2005; 66(3): 32–35. Russian (Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. Антиоксидантное действие милдроната и карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология* 2005; 66(3): 32–35).
14. Suslina Z.A., Maksimova M.Ju., Kistenev B.A., et al. Antioxidant therapy at patients with dyscirculatory encephalopathy and diabetes mellitus type 2. *Farmateka* 2005; (12): 68–71. Russian (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., и др. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека* 2005; (12): 68–71).
15. Suslina Z.A., Maksimova M.Ju., Kistenev B.A., Fedorova T.N. Neuroprotection in ischemic stroke: efficacy of mildronat. *Farmateka* 2005; (13): 99–104. Russian. (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека* 2005; (13): 99–104).
16. Maksimova M.Ju., Kistenev B.A., Domashenko M.A. et al. Clinical features and antioxidant effects of mildronat at ischemic stroke. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2009; 4 (78):55–63. Russian (Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах. *Российский Кардиологический Журнал* 2009; 4 (78):55–63).
17. Nedogoda S.V., Statsenko M.E., Turkina S.V. et al. Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11(5):33–38. Russian (Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии Милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2012; 11(5):33–38).
18. Nedogoda S.V., Stacenko M.E. Therapist opportunities in cognitive function correction in arterial hypertension. *Farmateka* 2010; (10):21–27. Russian (Недогода С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Фарматека* 2010; (10):21–27).
19. Vizir V.A., Berezin A.E. Application prospects mildronata patients with heart failure, which developed as a result of coronary heart disease. *Arterial'naya Gipertenziya* 2012; 4(24): 49–54. Russian (Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца. *Артериальная Гипертензия* 2012; 4(24): 49–54).
20. Statsenko M.E., Turkina S.V. Metabolic cardioprotection meldonium in coronary heart disease: results and prospects. *Lechashchiy Vrach* 2012; (7): 62–65. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечащий Врач* 2012; (7): 62–65).

Поступила: 16.01.2013

Принята в печать: 31.01.2013

Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции

Профессор А.Г. Гимоян, Г.Г. Силванян

Ереванский ГМУ им. М. Гераци

РЕЗЮМЕ

Одной из глобальных проблем в современной медицине является проблема сохранения и восстановления высших психических функций. По данным ВОЗ, более 20 млн человек в мире страдают деменцией.

Цель исследования: определение эффективности и безопасности применения Милдроната® при сосудистых когнитивных нарушениях и поиск дополнительных возможностей препарата при его длительном приеме в составе комбинированной терапии.

Материал и методы: проведено сравнительное наблюдательное исследование, в ходе которого в исследуемой группе в составе комплексной терапии назначался Милдронат® внутривенно капельно в суточной дозе 1000 мг препарата в 250 мл физиологического раствора однократно утром в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием 500 мг 2 р./день в течение 3-х месяцев. Исследуемая группа включала 120 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия с когнитивными нарушениями. Результаты исследуемой группы сравнивали с результатами контрольной группы пациентов (n=135), имевших в анамнезе перенесенное цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями и принимающих в составе комплексной терапии ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Пациенты обеих групп по степени нарушения когнитивных функций были распределены на 3 подгруппы.

Результаты: исследование когнитивных функций выявило у больных, получавших лечение Милдронатом®, статистически значимое укорочение времени запоминания 10 слов. При выполнении теста рисования часов у 32 больных удалось добиться возвращения показателей к возрастной норме. На фоне проводимой терапии отмечалось также улучшение качества сна. Комплексная терапия с Милдронатом® оказывала положительное воздействие и на такой интегральный параметр, как качество жизни пациента. В исследуемой группе достоверно больше была доля больных с улучшением когнитивных функций, а с отсутствием эффекта почти в 2 раза меньше, чем в контрольной.

Вывод: применение Милдроната® позволяет оказывать непосредственное воздействие на когнитивную дисфункцию, гармонично воздействовать на двигательную и эмоциональную сферу, заметно улучшить качество жизни пациентов и уменьшить проявления коморбидной патологии.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, диагностика, метаболическая терапия, Милдронат®.

Для цитирования: Гимоян А.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // PMЖ. 2017. № 21. С. 1518–1524.

ABSTRACT

The use of mildronate in the treatment of cognitive impairments in vascular dementia

Gimoyan L.G., Silvanyan G.G.

Yerevan State Medical University named after M. Heratsi

One of the global problems in modern medicine is the problem of preserving and restoring higher mental functions. More than 20 million people in the world suffer from dementia according to WHO.

Aim: to determine the efficacy and safety of Mildronate® in the treatment of vascular cognitive impairments and to find additional possibilities of its long-term use as part of a combination therapy.

Patients and methods: a comparative observational program was conducted, during which Mildronate® was prescribed in drip infusions in a daily dose of 1000 mg of the preparation in 250 ml of physiological saline once a day for 10 days with further switching to oral administration of 500 mg twice a day for 3 months. The study group included 120 patients with a diagnosis of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment. The results were compared with the control group of patients (n = 135) who had a history of cerebrovascular disease (stroke, transient ischemic attack), with dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment and took acetylcholinesterase inhibitors as part of complex therapy. According to the degree of cognitive impairment the patients of both groups were divided into 3 subgroups.

Results: the study of cognitive functions revealed a statistically significant shortening time of remembering of 10 words in patients treated with Mildronate®. According to the clock drawing test, 32 patients managed to achieve the normal level of recovery. Against the background of the therapy, there was also an improvement in the quality of sleep. Complex therapy with Mildronate® had a positive impact on such an integral evaluation as the patient's quality of life. In the study group, the proportion of patients with an improvement in cognitive functions was significantly greater, and the number of patients with the absence of the effect was almost 2 times less than in the control group.

Conclusion: the use of Mildronate® has a direct effect on dysfunction, harmonizes the motor and emotional sphere, significantly improves the quality of life and reduces the manifestations of comorbid pathology.

Key words: cognitive impairments, diagnosis, metabolic therapy, Mildronate®.

For citation: Gimoyan L.G., Silvanyan G.G. The use of mildronate in the treatment of cognitive impairments in vascular dementia // RMJ. 2017. № 21. P. 1518–1524.

Введение

За последние десятилетия возрос интерес врачей и исследователей к проблеме когнитивных нарушений [1-6]. Актуальность вопроса, с одной стороны, обусловлена открытием патогенетических механизмов когнитивных нарушений и выдвиганием новых подходов к восстановлению функций нейронов головного мозга, с другой – «постарением» населения и резким повышением выживаемости пациентов с инфарктом миокарда и инсультом. Проблема сохранения и восстановления высших психических функций становится междисциплинарной и одной из глобальных в современной медицине [1, 2, 5-18]. По данным ВОЗ, более 20 млн человек в мире страдают деменцией, и этот показатель неуклонно растет [6]. Предполагается, что не менее чем в 10-30% случаев когнитивные нарушения носят смешанный сосудисто-дегенеративный характер. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что различные факторы риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, фибрилляцию предсердий, метаболические и эмоциональные нарушения, могут быть связаны с повышенным риском возникновения когнитивной дисфункции и деменции [1, 2, 7, 10, 19-24].

Этиология и патогенез

В основе патогенеза наиболее распространенных дисциркуляторных сосудистых состояний лежит критическое несоответствие между потребностями тканей в кислороде и фактическим его поступлением [1, 14, 25-30], нарушение энергетического внутриклеточного обмена вследствие выраженной тканевой ишемии. Поражение головного мозга не ограничивается одним очагом, а носит многоочаговый или диффузный характер. В таких случаях развивается нарушение нескольких или всех когнитивных функций, и можно проследить несколько патогенетических механизмов формирования нарушений.

Прогрессирующее поражение церебральных сосудов становится причиной тяжелой утраты трудоспособности в более поздних стадиях заболевания с нарушением способности к самообслуживанию и существенным ухудшением качества жизни. Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при дисциркуляторной энцефалопатии играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей и подкорковых структур (феномен разобщения). Наиболее чувствительны к кислородному голоданию нейроны гиппокампа – отдела, наиболее тесно связанного с процессами запоминания и памяти [4, 9, 10, 22, 31, 32]. При проблемах с кровообращением и последующем развитии гипоксии процессы ишемического повреждения усугубляются под влиянием повышенного выброса катехоламинов. Достаточно сложным и разнородным представляется патогенез депрессивных симптомов при дисциркуляторной энцефалопатии и их взаимосвязь с когнитивными расстройствами [5, 31]. Цереброваскулярная и растущая коморбидная патология является не только существенным бременем для больного, но и вызовом современной медицинской науке, требуя поиска новых эффективных терапевтических стратегий. Одна из них связана с применением так называемых метаболических препаратов [1, 2, 7, 19, 24, 33-36].

Механизм действия мельдония

Понятие «метаболическая терапия» объединяет препараты с различным механизмом действия, применение которых обеспечивает энергетический метаболизм клетки путем фар-

макологического управления в ней процессами образования аденозинтрифосфата (АТФ). Митохондрии являются «силовой станцией» клетки, поскольку в них синтезируется большая часть необходимого клетке АТФ [3, 7, 19-21].

Существуют 2 пути образования АТФ: β -окисление жирных кислот и гликолиз [3, 7, 19-21, 24, 35]. В условиях адекватного кровоснабжения синтез АТФ происходит преимущественно за счет окисления жирных кислот с помощью карнитинового челнока (β -окисление). При недостатке кислорода в митохондриях скапливаются недоокисленные жирные кислоты, что приводит к угнетению синтеза АТФ и нарушению дыхания клетки. Уровень АТФ в ткани резко падает, повышается проницаемость мембран для ионов кальция, развивается окислительный стресс с накоплением токсических продуктов, которые повреждают клеточную мембрану и блокируют доставку АТФ к органеллам клетки из митохондрий. В результате клетка гибнет, ткань отмирает, что ведет к инфарктам и инсультам. Кроме того, свободные жирные кислоты обладают аритмогенным действием и повышают риск фибрилляции желудочков.

Учитывая высокую опасность накопления недоокисленных жирных кислот в условиях клеточной гипоксии, возникла необходимость создания препаратов, которые в условиях недостаточного кровоснабжения были бы способны переключить производство энергии с β -окисления жиров на гликолиз, при котором значительно уменьшается потребление кислорода и дающий в результате больше энергии.

В результате поиска был создан новый класс лекарственных средств – парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (p-FOX). По признанию FDA (США), это единственный новый класс антиангинальных лекарственных средств, созданных за последние 30 лет [12, 35]. Его наиболее известные представители – ранолазин, триметазидин, мельдоний. Эти препараты либо тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий (триметазидин), либо, уменьшая количество карнитина, ограничивают транспорт жирных кислот через мембраны (мельдоний – Милдронат®) [12, 35, 36].

В настоящее время использование этих препаратов рассматривается как наиболее перспективное направление цитопротекции при гипоксии.

Мельдоний (Милдронат®) был разработан в 1975 г. в Риге профессором Иваром Калвиншем. Поскольку Мельдоний проявляет себя как кардиопротектор, возникла идея применить его в клинической медицине для людей, подверженных высоким нагрузкам в условиях гипоксии. По словам изобретателя, мельдоний, снижая скорость производства карнитина из его предшественника – γ -бутиробетаина, замедляет окисление жирных кислот, которое возможно только с помощью карнитина [7, 13-15, 18, 21]. Мельдоний также снижает абсорбцию экзогенного карнитина в тонкой кишке (из пищи, напитков и т. п.) [18, 36] благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортер.

Японскими исследователями был предложен еще один возможный путь влияния мельдония на содержание карнитина в организме – ингибирование реабсорбции карнитина в почках [36]. В результате карнитин не реабсорбируется в почках и повторно не метаболизируется, а сразу выводится из организма. Все вышеуказанные механизмы приводят к снижению концентрации карнитина, и, следовательно, уменьшению поступления длинноцепочечных жирных кис-

лот в митохондриях (но, что очень важно, без торможения метаболизма короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивая тем самым сохранение дыхания клетки). Подавляя обратимо синтез карнитина, мельдоний способствует накоплению предшественника карнитина – γ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что процесс накопления γ -бутиробетаина играет не менее важную роль в механизме действия мельдония, чем собственно торможение β -окисления, т. е. γ -бутиробетаин структурно схож с ацетилхолином и стимулирует синтез оксида азота (NO). Повышение концентрации γ -бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов в эндотелии кровеносных сосудов, что также способствует стимуляции синтеза NO сосудистой стенкой, уменьшая тем самым проявления эндотелиальной дисфункции. Это сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления, вызванного адреналином спазма сосудов, торможением агрегации тромбоцитов и увеличением эластичности мембран эритроцитов [7, 13–15, 18, 21].

Открытие ключевой роли NO в качестве сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе в 1998 году было удостоено Нобелевской премии, а в 1992 году журнал «Наука» назвал его «молекулой года».

Важным является то, что мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, практически не влияя на незатронутые ишемией участки, что дает возможность избежать эффекта обкрадывания [1, 3, 4, 7, 19, 20, 30, 31, 33, 34]. Оксид азота и ацетилхолин являются важнейшими биологическими медиаторами, регулирующими множество физиологических процессов как в центральной, так и в вегетативной нервной системе, в т.ч. интеллектуальные процессы. Он особенно важен для процессов памяти – основы интеллекта [1, 4, 5, 9, 10, 13, 22, 23, 31, 32].

Ключевым фактором гипоксического повреждения мозга является ишемический, или глутаматный каскад, который многие исследователи рассматривают в качестве триггера эксайтотоксического повреждения и основной причины гибели нейронов [15, 21, 31]. Результатом стресса становятся функционально-органическое повреждение мозга и выброс нейротрансмиттеров и нейромедиаторов. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором и содержится в большинстве нейронов головного мозга. В нормальных условиях нейроны и клетки глии поглощают избыточный глутамат из межклеточного пространства, но в условиях ишемии нарушение энергозависимых процессов обратного поглощения ведет к накоплению глутамата, что способствует запуску процессов апоптоза. Таким образом, улучшая метаболизм нейронов при ишемии, парциальные ингибиторы окисления жирных кислот, наряду с подавлением β -окисления, улучшением функции эндотелия, способствуют торможению глутаматного каскада и, следовательно, предотвращают развитие апоптоза и сохраняют жизнедеятельность нейронов.

Надо отметить, что по сравнению с триметазидином в неврологии мельдоний (Милдронат®) имеет ряд преимуществ:

1) триметазидин тормозит окисление в митохондриях всех жирных кислот – как длинноцепочечных (количество атомов углерода больше 8), так и короткоцепочечных (количество атомов углерода меньше 8), однако никоим образом не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях [37];

2) триметазидин не рекомендован пациентам, страдающим болезнью Паркинсона, синдромом беспокойных ног, тремором и другими двигательными расстройствами, а также имеющим тяжелую почечную недостаточность;

3) триметазидин не рекомендован для устранения шума в ушах, головокружения и нарушения зрения в связи с отсутствием достаточной доказательной базы.

Таким образом, мельдоний является метаболически более «высокотехнологичным» цитопротектором, не «загрязняющим» митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен; он проходит гематоэнцефалический барьер и тормозит распад нейромедиаторных моноаминов и нейротрансмиттеров, необходимых для нормального функционирования мозга [3, 8, 10, 14–16, 20, 21, 24, 30].

Более 20 лет мы успешно применяем мельдоний (Милдронат®) в клинической практике в качестве антиоксиданта и цитопротектора в комплексной терапии острых и хронических форм цереброваскулярных заболеваний, а также сопутствующей коморбидной патологии.

Цель исследования: определение эффективности и безопасности применения Милдроната® при сосудистых когнитивных нарушениях и поиск дополнительных возможностей препарата при его длительном приеме в составе комбинированной терапии.

Материал и методы

Основными параметрами включения пациентов в исследование было наличие когнитивных нарушений на фоне хронических форм цереброваскулярных заболеваний.

Проведено сравнительное наблюдательное исследование, в ходе которого в основной группе в составе комплексной терапии назначался Милдронат® внутривенно капельно в суточной дозе 1000 мг препарата в 250 мл физиологического раствора однократно утром в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием 500 мг 2 р./день в течение 3-х месяцев.

Исследуемая группа включала 120 пациентов (48 мужчин и 72 женщины, средний возраст $71,6 \pm 8,3$ года), находившихся на лечении с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия с когнитивными нарушениями. Результаты лечения в исследуемой группе сравнивали с результатами в контрольной группе пациентов ($n=135$; 53 мужчины и 82 женщины, средний возраст $70,6 \pm 9,1$ года), имевших в анамнезе перенесенное цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями и принимающих в составе комплексной терапии ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Статистически значимых различий по возрасту между исследуемой и контрольной группами не было. Пациенты обеих групп на момент включения в исследование были сопоставимы по выраженности когнитивных расстройств по шкалам MMSE и FAB.

В обеих группах пациенты были распределены на 3 подгруппы в зависимости от степени нарушения когнитивных функций – легкой, умеренной, тяжелой.

1. Легкая степень. Больные осознают снижение когнитивных способностей по сравнению с преморбидным уровнем и выражают беспокойство по этому поводу. Жалобы на снижение памяти, эмоциональную лабильность и повышенную утомляемость при умственной работе. Легкие когнитивные нарушения отражаются в жалобах больного, но не обращают на себя внимания окружающих, не

вызывают затруднений в повседневной жизни. Вместе с тем отмечается определенное снижение концентрации внимания, умственной работоспособности, запоминания нового материала (MMSE: 21–25 баллов).

2. Умеренная степень. Большой периодически путается во времени и пространстве, при выполнении двусложных инструкций допускает ошибки, проявляет умеренное снижение оперативной памяти. Умеренные когнитивные нарушения заметны не только самому больному, но и обращают на себя внимание окружающих. Преобладают астенические и гиперстенические расстройства – раздражительность, беспокойство. Они могут препятствовать сложным формам интеллектуальной активности, нарушают качество выполняемой работы (MMSE: 15–20 баллов).

3. Тяжелая степень. Отмечаются нарушения памяти и интеллекта в сочетании с профессиональной, социальной или бытовой дезадаптацией, присоединяются характерные изменения личности и поведения. Это приводит к утрате независимости и самостоятельности пациента. Развивается психоорганический синдром, проявляющийся нарушением памяти, снижением интеллекта и расстройством аффективной сферы (MMSE: 6–14 баллов).

Пациенты исследуемой группы имели степень тяжести когнитивных нарушений: легкую ($n=40$), умеренную ($n=53$), тяжелую ($n=27$), пациенты контрольной группы также имели степень тяжести когнитивных нарушений: легкую ($n=43$), умеренную ($n=64$), тяжелую ($n=28$).

К особенностям когнитивных нарушений на фоне цереброваскулярных заболеваний относят их сочетание с неврологическими нарушениями (двигательными, речевыми, координаторными).

Дизайн нашего исследования предполагал изучение действия препарата не только на когнитивные функции, но и на неврологический дефицит, эмоциональную сферу, а также на интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного – оценку качества жизни.

Данные исследования фиксировались исходно при первичном обращении, через 1 мес. и через 3 мес. после начала лечения. Сравнивались данные исследуемой и контрольной групп, а также данные в подгруппах с различной степенью нарушения когнитивных функций.

Для подтверждения диагноза сосудистого заболевания все пациенты до лечения проходили стандартный неврологический осмотр. В неврологическом статусе выявлялась негрубая симптоматика: легкие псевдобульбарные симптомы (Маринеску – Радовича, Россолимо, хоботковый), шаткость при ходьбе и неустойчивость в позе Ромберга, асимметрия глубоких рефлексов, легкая замедленность движений, различной степени двигательные и чувствительные нарушения. Осмотр нейроофтальмолога выявлял сосудистые изменения в виде атеросклеротической или гипертензивной ангиопатии. Магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга показывала наличие мелких лакунарных инфарктов в белом веществе, сочетающихся с явлениями лейкоареоза, расширением желудочковой системы и умеренным расширением субарахноидальных пространств. У всех пациентов в ходе исследования поддерживался целевой уровень артериального давления, глюкозы и гормонов щитовидной железы.

Для оценки когнитивных нарушений использовались:

- краткая шкала оценки когнитивных функций (MMSE);
- батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB);

- тест рисования часов;
- запоминание и воспроизведение 10 слов по методике А. Лурии;
- выполнение серийного счета «100–7»;
- динамика суммарного балла когнитивных шкал.

Уровень депрессии оценивали при помощи опросника Бека, тревоги – при помощи шкалы Гамильтона, астении – MFI-20. Качество жизни оценивали по Европейскому опроснику качества жизни (European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D). Опросник включает 5 вопросов, с 3-балльной шкалой оценки для характеристики подвижности – А, самообслуживания – Б, активности в повседневной жизни – В, дискомфорта – Г, беспокойства и депрессии – Д. Критериями эффективности проводимой терапии служили:

- динамика основных неврологических синдромов;
- динамика жалоб;
- динамика нейропсихологических показателей;
- динамика эмоционально-аффективных расстройств;
- оценка качества жизни.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS t-test и Excel.

Результаты и обсуждение

В начале лечения при исследовании когнитивных функций по шкалам MMSE и FAB наиболее часто были снижены: ориентация в пространстве и времени, запоминание, концентрация внимания, способность к литеральным и вербальным ассоциациям, копированию рисунка. Но уже через месяц после начала лечения отмечалась положительная тенденция к уменьшению числа допускаемых ошибок и улучшению показателей оперативной памяти (воспроизведение числовых рядов в обратном порядке), что косвенно указывало на улучшение процессов внимания. Уменьшались трудности серийного счета, время выполнения задач. Улучшение нейродинамических характеристик когнитивных функций с достоверным улучшением общего балла по шкалам MMSE и FAB наблюдалось у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. По шкале MMSE при легкой степени когнитивных нарушений прирост составил $16,8 \pm 6,4\%$, при умеренной – $27 \pm 7,3\%$, при тяжелой – $4 \pm 5,6\%$. Относительно меньший прирост балла в подгруппе с легкими когнитивными нарушениями по сравнению с подгруппой умеренных нарушений, вероятно, связан с тем, что в подгруппе с легкой степенью нарушений изначально уже был близкий к норме балл. У пациентов с умеренными нарушениями определялось улучшение при исследовании литеральных, вербальных ассоциаций, счета, нейродинамических функций и речевой продукции, что подтверждалось достоверным улучшением показателей теста категориальных ассоциаций. У пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями отмечено небольшое улучшение динамической апраксии, теста рисования часов и ориентировки во времени (рис. 1 и 2). Обращает на себя внимание то, что в подгруппах с легкими и умеренными расстройствами положительная динамика отмечена на протяжении всего курса лечения, в то время как при тяжелых расстройствах положительная динамика была зафиксирована лишь в первый месяц. У больных с тяжелой степенью когнитивных нарушений показатели стабилизировались на достигнутом в первый месяц уровня и в течение последую-

щего времени не менялись, т. е. возврата к начальному уровню не произошло (рис. 1–4).

Исследование когнитивных функций выявило у больных, получавших лечение Милдронатом®, статистически значимое укорочение времени запоминания 10 слов (см. рис. 3). При выполнении теста рисования часов у 32 больных (см. рис. 4) удалось добиться возвращения показателей к возрастной норме.

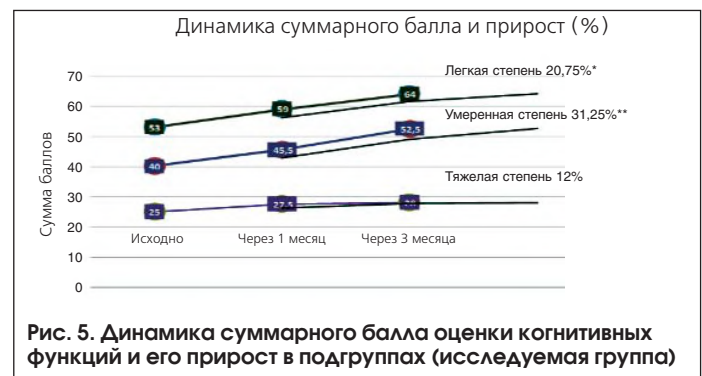
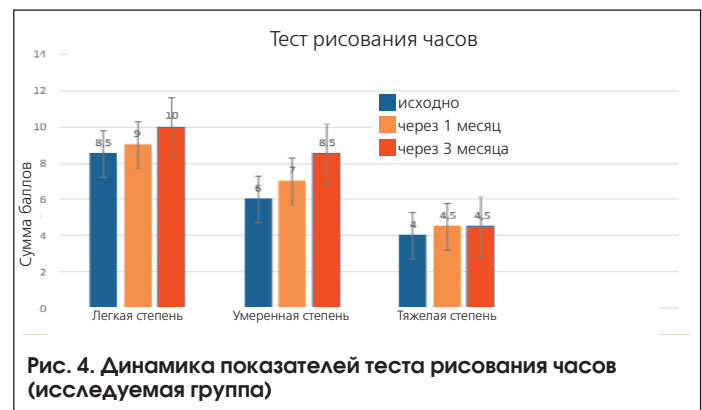
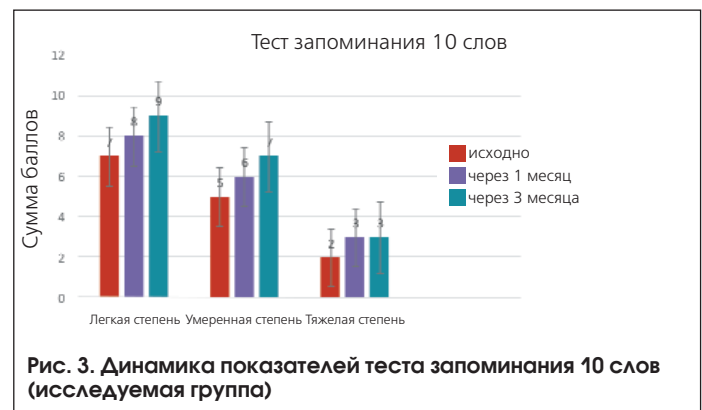
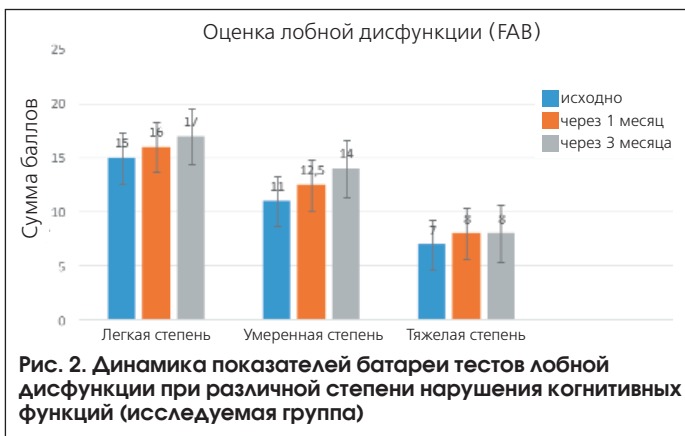
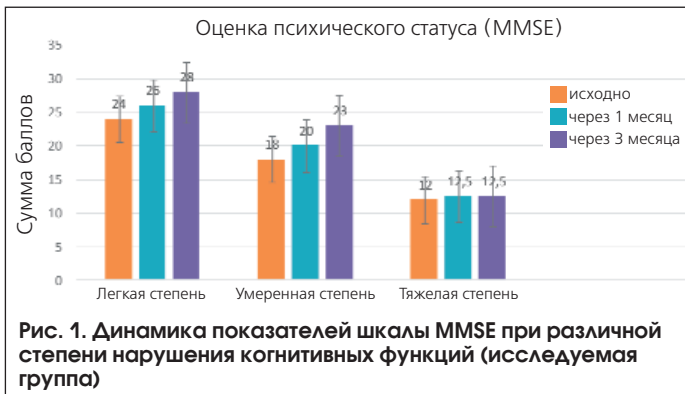
Пациенты с легкими когнитивными нарушениями в большинстве случаев справились с тестом без затруднений. При первичном осмотре допустили ошибки в рисовании часов 20 пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений, к концу исследования их число сократилось в 2 раза.

Вышеизложенное подтверждает, что профилактика нарастания когнитивных расстройств особенно важна на начальном этапе (связанные со старением когнитивные нарушения – aging-associated cognitive decline и умеренные когнитивные нарушения – mild cognitive impairment), когда эффективные профилактические мероприятия могут предотвратить или отсрочить развитие деменции. Согласно современным представлениям для профилактики нарастания когнитивных расстройств необходимо уменьшить риск возникновения ишемии головного мозга. Когнитивные нарушения являются облигатными клиническими проявлениями всех вариантов острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся ишемией. Это отражает общую тенденцию в современной нейрогеронтологии к максимальной оптимизации ранней диагностики и адекватной терапии когнитивных нарушений с целью предупредить развитие деменции. Милдронат® – препарат, наиболее адекватно корригирующий энергообмен в условиях ишемии. К примеру, попытки в условиях ишемии использовать для энергосинтеза свободные жир-

ные кислоты путем применения стимуляторов β-окисления (L-карнитин) могут способствовать значительному усугублению кислородного голодания тканей [30].

Обобщая динамику когнитивных нарушений у больных с разной степенью нарушения когнитивной функции, надо отметить, что наибольший прирост суммарного балла по исследуемым шкалам наблюдался в подгруппах легких (20,75%) и умеренных (31,25%) нарушений. При этом прирост в указанных подгруппах нарастал в течение всего исследуемого периода. В подгруппе тяжелых нарушений небольшой прирост отмечен только в течение первого месяца (рис. 5).

Согласно полученным за последние годы данным, при эмоциональных нарушениях выявляются структурно-функциональные изменения в гиппокампе, миндалевидном теле (амигдале), передней части поясной извилины, префронтальной коре – областях, ответственных в т. ч. за когнитивные функции. Проблема взаимосвязи артериальной гипертензии, стресса, эмоциональных и когнитивных нарушений становится все более актуальной. Имеет место синергизм патологических процессов, существенно повышающий риск развития когнитивных нарушений [5, 10,



21–24, 30, 32]. Нарушение этих связей в результате феномена разобщения является предпосылкой возникновения астенического синдрома, депрессии и ухудшения качества жизни [5, 32]. При анализе среднего балла по основным шкалам опросника астении MFI-20 и шкале Гамильтона было установлено, что в исследуемой выборке происходит значимое уменьшение астенических и тревожных расстройств. На фоне проводимой терапии отмечалось также улучшение качества сна. Комплексная терапия с Милдронатом® оказывала положительное воздействие и на такой интегральный параметр, как качество жизни пациента. Продолжительность жизни и ее качество напрямую зависят от сохранности когнитивных функций. Данные опросника качества жизни EuroQoL-5D показали наличие проблем в категориях: подвижность, активность в повседневной жизни, беспокойство и депрессия. После лечения Милдронатом® отмечено достоверное снижение показателей на 11–15%, что соответствует улучшению качества жизни. В исследуемой выборке проанализированы частота и доля больных, у которых показатель качества жизни вырос на 25% (легкие и умеренные нарушения). Выявлена положительная динамика в сферах мобильности, самообслуживания, обычной деятельности.

Сопоставляя результаты лечения в исследуемой и контрольной группах, мы видим, что в группе, получавшей Милдронат®, результаты лечения были лучше. В течение 3-х месяцев терапии из 120 пациентов исследуемой группы 32 отметили полное восстановление функции при выполнении теста рисования часов, 36 – отметили значительное улучшение памяти, быстроты реакции, самочувствия и качества жизни, 37 пациентов продемонстрировали улучшение счета, беглости речи, быстроты реакции, ориентировки во времени, снижение симптомов физической и психической астении, 29 пациентов отметили лишь незначитель-

ное улучшение и 18 – не отметили улучшения (табл. 1).

В исследуемой группе по сравнению с контрольной достоверно больше была доля больных с улучшением, а с отсутствием эффекта почти в 2 раза меньше. У пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, получавших в дополнение к стандартной терапии Милдронат®, отмечена гораздо более выраженная редукция когнитивного дефицита (рис. 6), астенических и тревожных расстройств. В контрольной группе не было отмечено регресса астенических и тревожных расстройств и достоверного улучшения показателей качества жизни.

При сравнении результатов лечения в исследуемой и контрольной группах замечено, что комплаентность пациентов была выше в группе Милдроната®. В контрольной группе переносимость ингибиторов холинэстеразы значительно хуже, в связи с чем 47 больных отказались от продолжения лечения.

Переносимость Милдроната® была хорошей как при парентеральном, так и при пероральном применении. Наиболее часто пациенты жаловались на колебания артериального давления, тахикардию, незначительные по выраженности болевые ощущения в животе, тошноту. Отметим, что указанные симптомы были неинтенсивными, кратковременными, не требовали отмены препарата и проходили самостоятельно. Ни один больной не выбыл из исследования.

Положительные результаты лечения когнитивных нарушений реализуются за счет уникального сочетанного энергетокорректирующего и ноотропного механизма действия препарата Милдронат®, стимулирующего энергообмен как в клетках головного мозга, так и в клетках других органов и систем.

Понимание механизма развития когнитивной дисфункции приводит к пониманию целесообразности использования Милдроната® для ее коррекции, поскольку препарат способствует:

- активации митохондриального аэробного окисления глюкозы и предотвращению накопления недоокисленных жирных кислот;
- накоплению γ -бутиробетаина, способного стимулировать рецепторы к ацетилхолину, хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер;
- синтезу NO, что обеспечивает вазопротекторный и антиоксидантный эффект;
- торможению глутаматного каскада и предотвращению развития апоптоза;
- оптимизации работы сердца;
- участию в синтезе серотонина, благотворно влияющего на эмоциональную сферу.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения препарата Милдронат® в терапевтический комплекс для коррекции когнитивных нарушений при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Применение Милдроната® позволяет не только оказывать непосредственное воздействие на когнитивную дисфункцию, но и гармонично воздействовать на двигательную и эмоциональную сферу, заметно улучшить качество жизни пациентов и уменьшить проявления коморбидной патологии.

Таблица 1. Сопоставление результатов лечения в исследуемой и контрольной группах

Группа	Число больных	Степень выраженности клинического эффекта (P±m%)		
		Улучшение, %	Незначительное улучшение, %	Отсутствие эффекта, %
Исследуемая	120	60,8±6,4*	24±7,1	15,2±2,3*
Контрольная	135	36,5±5,4	34±6,7	29,7±4,9

* $p < 0,05$

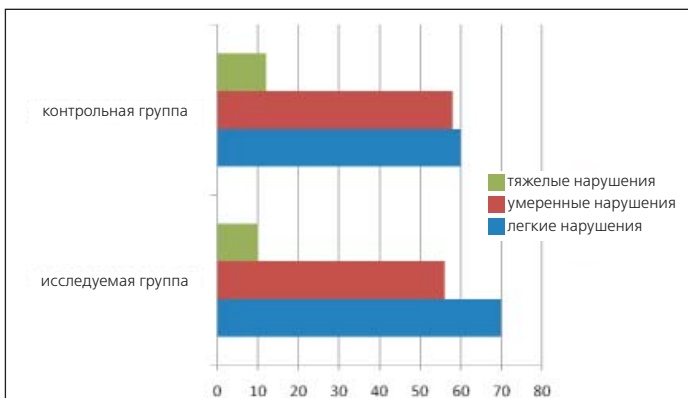


Рис. 6. Соотношение конечных результатов лечения (через 3 мес.) в исследуемой и контрольной группах с учетом степени тяжести когнитивных нарушений

КАРНИТИН: РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

И. Хорошилов, доктор медицинских наук
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
E-mail: ighor1@yandex.ru

Рассматриваются возможности терапевтического применения L-карнитина (препарат Элькар®) при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях печени и почек, бесплодии у мужчин, болезни Альцгеймера, истощении и ожирении, в спортивной медицине.

Ключевые слова: терапия, карнитин, роль в организме, терапевтическое применение, недостаточность питания, ожирение, атеросклероз.

В последние 30 лет в медицине активно развивается новое, так называемое метаболическое направление. Появились научные данные, согласно которым причиной многих заболеваний является нарушение энергообеспечения клеток на уровне митохондрий. Такие болезни получили название митохондриальных. В их число входят как врожденные дефекты (например, синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MERRF), так и приобретенная патология (кардиомиопатии, синдром Рейе и др.). Выдающийся шведский эндокринолог R. Luft (1990) предложил понятие «митохондриальная медицина». Им же в 1962 г. было описано и первое митохондриальное заболевание у молодой женщины [1].

Митохондрии являются главными «энергетическими станциями» живой клетки, а жиры — основным топливом. Жиры дают при окислении от 40 до 75% энергии клетки. Транспорт жиров внутрь митохондрий для их последующего окисления осуществляет особое витаминоподобное соединение — L-карнитин.

Открытие карнитина, а также его название (от лат. *carno* — мясо) связывают с именами российских ученых — В. Гулевица и Р. Кримберга (1905). Он образуется в организме человека в печени и почках из аминокислот лизина и метионина при участии витаминов группы В (В₆, РР), С и железа. Обычно за 1 сут у взрослого человека синтезируется около 20 мг карнитина (10% от необходимого), в то время как потребности организма в нем составляют не менее 200 мг/сут. Остальное его количество (150–180 мг) должно поступать с пищей. В организме взрослого человека содержится примерно 20–25 г карнитина, больше всего (95%) — в мышечной ткани (у взрослых — около 20 г), печени (650 мг), сердце (220 мг), головном мозге (80 мг), почках (60 мг) и крови (30 мг).

Из пищевых продуктов наиболее богаты карнитином мясные продукты — баранина (210 мг на 100 г) и говядина (70 мг на 100 г). Намного меньше карнитина содержится в свинине (30 мг на 100 г) и курином мясе (8 мг на 100 г). В молоке и молочных продуктах, куриных яйцах, злаковых культурах (хлебе), фруктах и овощах содержание карнитина очень низкое (<3 мг на 100 г продукта).

Причинами возможного дефицита карнитина в организме могут быть нарушения его синтеза (ранний детский возраст, заболевания печени, почек и др.), недостаточное поступление с пищей (строго вегетарианское питание, голодание, полное парентеральное питание) или повышенные его расходы (физические и спортивные нагрузки, травмы, беременность, гемодиализ — ГД и др.).

Проявлениями карнитиновой недостаточности в организме могут быть мышечная слабость, саркопения (катаболизм мышц), кардиомиопатия, гипокоагуляция (снижение уровня протромбина в крови), гипогликемия, анемия, инсулинорезистентность (ИР), кетоацидоз или лактатацидоз, миоглобинурия.

Показаниями к дополнительному назначению L-карнитина в качестве лекарственного препарата у взрослых могут быть сердечно-сосудистые заболевания — ССЗ (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда — ИМ, кардиомиопатия), повышение уровня холестерина (ХС) в крови, онкологическая патология, другие болезни, сопровождающиеся потерей мышечной массы (кахексия, саркопения, ма-разм), патология печени (жировой гепатоз, гепатиты, циррозы), длительный ГД, полное парентеральное питание, болезнь Альцгеймера, бесплодие у мужчин. Кроме того, L-карнитин применяется в спортивной медицине, поскольку он не относится к запрещенным, допинговым средствам.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Карнитин уже достаточно давно используется при лечении ССЗ. Известны возможности L-карнитина по окислению липидов плазмы крови и снижению выраженности дислипидемий. Показано, что прием 2 г карнитина в день в течение 4 мес способствует снижению уровня общего ХС в крови на 20% и увеличению содержания липопротеидов высокой плотности на 12% [2]. Назначение карнитина в острую фазу ИМ по 2 г в день в течение 4 нед способствует снижению частоты осложнений в 2 раза [3]. Показано, что L-карнитин уменьшает на 80% частоту фатальных аритмий, снижает летальность у больных с острым ИМ на 39%, а у пациентов с кардиогенным шоком — в 2,5 раза — с 59 до 22% [4]. При острой ишемии миокарда внутривенно вводится от 5 до 15 г карнитина в первые 24–48 ч. Применение L-карнитина сопровождается достоверным уменьшением интервала QT на ЭКГ у пациентов с острым коронарным синдромом [5]. Карнитин способствует уменьшению уровня провоспалительных цитокинов в крови, в частности интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли-α (ФНОα) у больных со стенозом одной из двух главных коронарных артерий [6]. Детям карнитин назначают при дистрофиях миокарда и метаболической кардиомиопатии [7].

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

Карнитин может оказывать анаболическое действие на скелетные мышцы, препятствуя развитию и прогрессированию раковой кахексии [8, 9]. Обычно назначают от 2 до 4 г L-карнитина в день на 4–6 мес. Применение карнитина способствует уменьшению выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα). Кроме того, он подавляет вызванный раковой опухолью оксидативный стресс и восстанавливает уровень естественных антиоксидантов (глутатион пероксидазы), что также способствует снижению распада белков мышц [10]. Отмечают, что L-карнитин уменьшает проявления мышечной слабости, утомляемости и в целом существенно улучшает качество жизни онкологических пациентов, особенно получающих лучевую или химиотерапию [11–13].

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Поскольку в обычных условиях L-карнитин образуется также и в почках, при их заболеваниях этот процесс безусловно нарушается. Кроме того, во время ГД теряется около 80% карнитина сыворотки крови, что приводит к мышечной слабости, судорогам мышц, сердечным аритмиям, рефрактерной к лечению препаратами железа анемии [14]. Дополнительное назначение L-карнитина таким больным позволяет ликвидировать его дефицит в организме и существенно уменьшить клинические проявления [15, 16]. Рекомендуется вводить внутривенно по 2 г карнитина после каждой процедуры ГД. Показано, что он способствует снижению уровня C-реактивного белка и липопротеидов низкой плотности у больных с заболеваниями почек, получающих ГД [17].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ (СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ, ГЕПАТИТЫ, ЦИРРОЗЫ)

Причинами отложения жира в клетках печени (стеатоз печени) могут быть переизбыток, избыточное потребление насыщенных жиров и простых углеводов, вызванная этими же причинами длительная гипергликемия, а также нарушение образования фосфолипидов и липопротеидов очень низкой плотности, выводящих жиры из печени, дефицит холина и метионина — так называемых алиментарных липотропных факторов. При этом вначале наблюдается жировая инфильтрация печеночной ткани, а затем уже и жировая дистрофия печени, отличительным признаком которой является нарушение протоплазматической структуры гепатоцитов. Поскольку в окислении жиров в митохондриях клеток печени обязательно участвует карнитин, его дефицит в организме также может способствовать развитию и прогрессированию стеатоза печени.

Показано, что дополнительное назначение L-карнитина пациентам с жировым гепатозом, гепатитами и циррозом печени способствует улучшению их клинического состояния, в частности уменьшает частоту проявления и тяжесть печеночной энцефалопатии и гепатаргии [18].

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

При критических состояниях, вызванных тяжелыми заболеваниями, травмами или ожогами, которые, как правило, сопровождаются нарушениями питания и мышечным катаболизмом, запасы карнитина в организме быстро сокращаются, что ведет к увеличению образования кетонных тел, кето- и лактат-ацидозу, а в последующем — и к анемии. Назначение L-карнитина таким больным позволяет уменьшить митохондриальную дисфункцию и другие клинические проявления, вызванные его дефицитом: мышечную слабость, рабдомиолиз мышц, кардиомиопатию и сердечные аритмии, а также частоту внезапной смерти. Больным, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется назначать карнитин в дозе 0,5–1,0 г/сут, желательно — внутривенно [19]. Установлено улучшение выживаемости пациентов с септическим шоком, получавших дополнительно L-карнитин [20]. Показано его применение у тяжелых больных, находящихся в стадии кахексии [21].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ИР

Сахарный диабет (СД) типов 1 и 2 сопровождается выраженным дефицитом карнитина. В частности, это проявляется повышением содержания жирных кислот и ХС в крови.

При СД рекомендуется назначать L-карнитин в дозе 1–2 г/сут [22]. Применение L-карнитина у больных СД может способствовать уменьшению кетоза и кетонемии, вызванных недостаточностью инсулина. Установлено, что при его назначении уменьшаются ИР [23], частота сердечно-сосудистых осложнений у больных диабетом [24].

ОЖИРЕНИЕ

Применение L-карнитина у лиц с ожирением на фоне редуцированной по энергии диеты способствует более быстрому снижению жировой массы тела, в том числе висцерального жира [25]. Особые преимущества имеет назначение карнитина лицам с так называемым метаболическим синдромом (ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия, стеатоз печени) [26].

ИСТОЩЕНИЕ

У истощенных лиц уменьшается мышечная масса (саркопения), чему могут способствовать как неполноценное по содержанию белка и энергии питание, так и другие факторы — мальабсорбция, гиперкатаболизм, потеря нутриентов вследствие диареи и т.п. Например, у больных целиакией, получающих строгую безглютеновую диету, также часто наблюдается дефицит карнитина [27].

Для восстановления потерянной массы тела, в том числе мышечной, пациентам с истощением и саркопенией, наряду с усиленным по белку и энергии питанием необходимо дополнительное назначение L-карнитина — от 1 до 3–4 г/сут [28].

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Существует взаимосвязь между активностью сперматозоидов и содержанием карнитина в организме, поскольку сперматозоиды получают энергию при окислении жиров в придатках яичек. Применение L-карнитина увеличивает число и активность сперматозоидов в мужской сперме. Поэтому карнитин уже давно используется в программах лечения мужского бесплодия, в частности при идиопатической азооспермии [29, 30]. Таким пациентам назначают по 3 г L-карнитина в день на 4–6 мес.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Во время даже нормально протекающей беременности содержание карнитина в организме матери всегда снижается. Это обусловлено как необходимостью мобилизации ресурсов для синтеза мышц плода, так и часто имеющейся у беременных анемией, когда вследствие дефицита железа в организме биосинтез L-карнитина нарушается [31–33].

У ребенка синтез карнитина в организме в первые 10 лет жизни недостаточен. У новорожденных это может привести к таким заболеваниям, как изовалериановая, пропионовая, метилмалоновая ацидемия и глутаровая ацидурия [34–36]. Особенно важно дополнительное назначение L-карнитина детям с задержкой внутриутробного развития, низкой массой тела при рождении, а также с наследственными митохондриальными заболеваниями — синдромами Кернса–Сейра, MELAS, MERRF, DIDMOAD, Барта и др. [37]. Дефицит карнитина выявлен и при других формах наследственной патологии — синдромах Марфана, Элерса–Данло и др. [38, 39]. Детям L-карнитин назначают в суточной дозе 20–100 мг/кг при таких заболеваниях и состояниях, как гипербилирубинемия новорожденных, аутизм, эпилепсия, энурез, аллергия, бронхиальная астма и т.п. [37].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СТАРЧЕСКОЕ СЛАБОУМИЕ

С возрастом содержание L-ацетилкарнитина в головном мозге уменьшается [40], что ведет к нарушениям памяти и умственных способностей [41]. При болезни Альцгеймера отмечается и нарушение утилизации ацетилхолина. Назначение L-ацетилкарнитина в дозе от 0,5 до 2,0 г/сут способствует улучшению умственных функций мозга, в том числе памяти [42]. Отмечено антидепрессивное действие ацетилкарнитина [43]. Получены положительные результаты при назначении L-ацетилкарнитина в дозе 20 мг/кг/сут на 3 мес при синдроме Дауна [44]. Подобные эффекты установлены при назначении ацетилкарнитина по 0,5–1,5 г 2 раза в сутки детям от 5 до 12 лет с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [45].

СПОРТИВНЫЕ НАГРУЗКИ

L-карнитин уже давно используется в спортивной медицине. Он не относится к запрещенным, так называемым допинговым средствам [46]. Известно, что итальянские велосипедисты, принимавшие L-карнитин, показывали более высокие результаты на треке, а итальянская сборная по футболу, по сообщениям местной прессы, именно благодаря в том числе и L-карнитину стала в 1982 г. чемпионом мира по футболу [47].

Убедительно показано, что L-карнитин позволяет предупредить развитие перегрузки сердечно-сосудистой системы и синдрома «перетренированности» у спортсменов, ускоряет восстановление после спортивных состязаний, в частности уменьшает уровень лактата крови [48]. Спортсменам рекомендуется принимать по 2 г L-карнитина от 2 до 3–4 раз в сутки, увеличивая его прием во время соревнований [49].

У юных спортсменов L-карнитин оказывает стрессопротективное и кардиопротективное действие [50]. Он является также мягким иммуномодулятором и иммунокорректором [51].

В литературе нет данных о побочных или токсических эффектах L-карнитина, назначаемого в обычных терапевтических дозах. Не описаны и аллергические реакции при его применении. В числе возможных побочных эффектов упоминают диарею и специфический «рыбный» запах изо рта при его передозировках. Дефицит L-карнитина, проявляющийся мышечной болью и снижением физической работоспособности, может развиваться при приеме его D-стереоизомера (D-карнитин) в дозе 5 г/сут [52].

В последнее время опубликованы работы, в которых утверждается, что L-карнитин и холин могут ускорять развитие атеросклероза сосудов, увеличивая риск ССЗ [53–55]. Авторы проводили экспериментальные исследования, в которых ряд кишечных бактерий, в частности *Acinetobacter baumannii*, синтезировали в кишечнике подопытных животных (лабораторных мышей) триметиламин (ТМА) из холина (фосфатидилхолина) или L-карнитина. Затем в печени уже из ТМА образовывался триметиламинооксид (ТМАО), дающий проатерогенный эффект. Однако в других работах этот механизм развития атеросклероза опровергается [56]. Для этого, во-первых, необходимо наличие тяжелого и весьма специфического изменения микробиоценоза кишечника с преобладанием бактерий *A. baumannii* или *Desulfovibrio desulfuricans*. Во-вторых, в рыбе содержится много ТМАО, но употребление рыбы и особенно рыбьего жира в составе, например, средиземноморской диеты не является фактором риска развития ССЗ, а наоборот, как показывает практический опыт, препятствует их развитию. В-третьих, сам

L-карнитин, снижая ИР и выраженность ожирения, является скорее антиатерогенным, чем проатерогенным фактором [57]. Так что данный гипотетический механизм возникновения атеросклероза является очень спорным и маловероятным.

Очень показательным названием одной из статей на эту тему, автором которой явился J. Ferguson (2013): «Бактерии-мясоеды. Поедающая стейки бактерия вызывает атеросклероз?» [58]. Странно, что некоторые авторы у нас в стране, не проверив данную гипотезу, посчитали ее доказанным фактом, опубликовав статью в ведущем гастроэнтерологическом журнале, рецензируемом ВАК [59].

В клинической практике в России широко используется лекарственный препарат L-карнитина Элькар® (международное непатентованное наименование – левокарнитин), выпускаемый отечественной компанией «ПИК-ФАРМА» в виде раствора для приема внутрь 300 мг/мл и раствора для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл. Недавно появилась удобная пероральная форма препарата в виде шипучих гранул для приготовления раствора в пакетиках по 5 г, содержащих 900 мг L-карнитина.

Итак, L-карнитин является природным метаболическим соединением, оказывающим специфическое и весьма широкое по терапевтическому эффекту действие при различных заболеваниях. Описаны такие его эффекты, как анаболический, энерготропный, антиоксидантный, антигипоксический, мембраностабилизирующий, кардио- и нейропротективный, антидепрессивный, стрессопротективный, противовоспалительный, эритропоэтический, иммуномодулирующий. Дополнительное назначение L-карнитина при многих терапевтических, онкологических, неврологических заболеваниях, а также в практике спортивной медицины открывает новые возможности направленной коррекции метаболических нарушений и повышения спортивных результатов.

Литература

- Luft R., Ikkos D., Palmieri G. et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study // J. Clin. Invest. – 1962; 41: 1776–804.
- Pola P., Tondi P., dal Lago A. et al. Statistical evaluation of long-term L-carnitine therapy in hyperlipoproteinemias // Drugs Exp. Clin. Res. – 1983; 9: 925–34.
- Dinicolantonio J., Niaz A., McCarty M. et al. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction // Rev. Cardiovasc. Med. – 2014; 15 (1): 52–62.
- Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Положительные инотропные свойства L-карнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013; 3: 43–6.
- Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QT у пациентов с острым коронарным синдромом // Сердце. – 2015; 14: 78–84.
- Lee B., Lin J., Lin Y. et al. Antiinflammatory effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients // Nutrition. – 2015; 31 (3): 475–9.
- Леонтьева И.В. Нарушение клеточной энергетики при патологии миокарда. Применение L-карнитина / М.: Медпрактика-М, 2009; 52 с.
- Silverio R., Laviano A., Fanelli F. et al. L-carnitine and cancer cachexia: clinical and experimental aspects // J. Cachexia, sarcopenia, muscle. – 2011; 2 (1): 37–44.
- Madeddu C., Dessi M., Panzone F. et al. Randomized phase III Clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome // Clin. Nutr. – 2012; 31 (2): 176–82.

10. Gramignano G., Lusso M., Madeddu C. et al. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy // *Nutrition*. – 2006; 22: 136–45.
11. Graziano F., Bisonni R., Catalano V. et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-aemic cancer patients // *Br. J. Cancer*. – 2002; 86: 1854–7.
12. Cruciani R., Dvorkin E., Homel P. et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004; 1033: 168–76.
13. Cruciani R., Dvorkin E., Homel P. et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study // *J. Pain Symptom Manage.* – 2006; 32: 551–9.
14. Higuchi T., Abe M., Yamazaki T. et al. Effects of levocarnitine on brachial-ankle pulse wave velocity in hemodialysis patients: a randomized controlled trial // *Nutrients*. – 2014; 6 (12): 5992–6004.
15. Fukuda S., Koyama H., Kondo K. et al. Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *PLoS One*. – 2015; 10: e0119578.
16. Guarneri G. Carnitine in maintenance hemodialysis patients // *J. Ren. Nutr.* – 2015; 25 (2): 169–75.
17. Chen Y., Abbate M., Tang L. et al. L-Carnitine supplementation for adults with end-stage kidney disease requiring maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014; 99 (2): 408–22.
18. Vidot H., Carey S., Allman-Farinelli M. et al. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014; 40 (3): 221–32.
19. Bonafé L., Berger M., Que Y. et al. Carnitine deficiency in chronic critical illness // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2014; 17 (2): 200–9.
20. Puskarič M., Finkel M., Karnovsky A. et al. Pharmacometabolomics of L-carnitine treatment response phenotypes in patients with septic shock // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015; 12 (1): 46–56.
21. von Haehling S., Anker S. Treatment of cachexia: An overview of recent developments // *Int. J. Cardiol.* – 2015; 184: 736–42.
22. Derosa G., Cicero A., Gaddi A. et al. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.* – 2003; 25: 1429–39.
23. Molfino A., Cascino A., Conte C. et al. Caloric restriction and L-carnitine administration improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism // *JPEN*. – 2010; 34: 295–9.
24. Dambrova M., Liepinš E. Risks and benefits of carnitine supplementation in diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2015; 123 (2): 95–100.
25. Rauschert S., Uhl O., Koletzko B. et al. Metabolomic biomarkers for obesity in humans: a short review // *Ann. Nutr. Metab.* – 2014; 64 (3–4): 314–24.
26. Zhang J., Wu Z., Cai Y. et al. L-carnitine ameliorated fasting-induced fatigue, hunger, and metabolic abnormalities in patients with metabolic syndrome: a randomized controlled study // *Nutrition*. – 2014; 26 (13): 110.
27. Bene J., Komlosi K., Gasztonyi B. et al. Plasma carnitine ester profile in adult celiac disease patients maintained on long-term gluten free diet // *World J. Gastroenterol.* – 2005; 11: 6671–5.
28. Хорошилов И.Е. Кахексия и истощение: патогенез, диагностика и лечение // *Клиническое питание*. – 2007; 3: 51–4.
29. Costa M., Canale D., Filicori M. et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility // *Andrologia*. – 1994; 26: 155–9.
30. Shang X., Wang L., Mo D. Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: a systemic review // *Zhonghua Nan Ke Xue*. – 2015; 21 (1): 65–73.
31. Копелевич В.М. Чудо карнитина / М.: Генезис, 2003; 80 с.
32. Хорошилов И.Е., Панов П.Б. Клиническая нутрициология: уч. пособие. Под ред. А.В.Шаброва / СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009; 284 с.
33. Kępka A., Chojnowska S., Okungbowa O. et al. The role of carnitine in the perinatal period // *Dev. Period. Med.* – 2014; 18 (4): 417–25.
34. De Sousa C., Chalmers R., Stacey T. et al. The response to L-carnitine and glycine therapy in isovaleric academia // *Eur. J. Pediatr.* – 1986; 144: 451–6.
35. Roe C., Bohan T. L-carnitine therapy in propionicacidaemia // *Lancet*. – 1982; 1: 1411–2.
36. Seccombe D., James L., Booth F. L-carnitine treatment in glutaric aciduria type 1 // *Neurology*. – 1986; 36: 264–7.
37. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследование и клиническая практика / М.: Медпрактика-М, 2015; 112 с.
38. Сухоруков В.С. Лечение и профилактика энергодифицитных состояний с применением препарата Элькар / М., 2007; 16 с.
39. Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В. и др. Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективность лечения // *Педиатрия*. – 2013; 3: 42–8.
40. Bowman B. Acetyl-L-carnitine and Alzheimer's disease // *Nutr. Rev.* – 1992; 50: 142–4.
41. Calvani M., Carta A., Caruso G. et al. Action of acetyl-L-carnitine in neurodegeneration and Alzheimer's disease // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1992; 663: 483–6.
42. Salvioli G., Neri M. L-acetylcarnitine treatment of mental decline in the elderly // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 1994; 20: 169–76.
43. Wang S., Han C., Lee S. et al. A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression // *J. Psychiatr. Res.* – 2014; 53: 30–7.
44. De Falco F., D'Angelo E., Grimaldi G. et al. Effect of acetyl-L-carnitine in Down's syndrome // *Clin. Ter.* – 1994; 144: 123–7 [Italian].
45. Arnold L., Amato A., Bozzolo H. et al. Acetyl-L-carnitine (ALC) in attention-deficit/hyperactivity disorder: a multisite, Placebo-controlled pilot trial // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 2007; 17: 791–802.
46. Раджабадиев Р.М., Коростелева М.М., Евстратова В.С. и др. L-карнитин: свойства и перспективы применения в спортивной практике // *Вопросы питания*. – 2015; 84: 4–11.
47. Лекарства и БАД в спорте: практическое руководство для спортивных врачей, тренеров и спортсменов. Под ред. Р.Д. Сейфуллы, З.Г. Орджоникидзе / М.: Литера, 2003; 320 с.
48. Парастаев С.А., Топольский А.В., Хван Д.Е. и др. О результатах применения L-карнитина (препарат Элькар) у спортсменов высокой квалификации // *Спортивная медицина: наука и практика*. – 2012; 2: 21–8.
49. Dragan G., Vasiliu D., Georgescu E. et al. Studies concerning chronic and acute effects of L-carnitine on some biological parameters in elite athletes // *Physiologie*. – 1987; 24: 2–28.
50. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Щекина Н.В. и др. Итоги и перспективы метаболической коррекции стресс-опосредованных нарушений в детском спорте препаратом Элькар // *Спортивная медицина: наука и практика*. – 2014; 1: 1–8.
51. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Урзеева А.Н. и др. Элькар в детской спортивной практике // *Рос. вестн. перинатол. и педиат.* – 2013; 5: 102–8.
52. Katz D., Friedman R. *Nutrition in clinical practice*. 2nd ed. / Philadelphia etc.: Lippincott Williams and Wilkins, 2008; 570 p.
53. Wang Z., Klipfell E., Benneth B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature*. – 2011; 472: 57–63.
54. Koeth R., Wang Z., Levison B. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat. Med.* – 2013; 19 (5): 576–85.
55. Tang W., Hazen S. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease // *J Clin. Invest.* – 2014; 124 (10): 4204–11.
56. Ussher J., Lopaschuk G., Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk // *Atherosclerosis*. – 2013; 231 (2): 456–61.
57. Johri A., Heyland D., Héту M. et al. Carnitine therapy for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular disease: evidence and controversies // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014; 24 (8): 808–14.
58. Ferguson J. Meat-loving microbes: do steak-eating bacteria promote atherosclerosis? // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2013; 6: 308–9.
59. Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2016; 1: 8–14.

CARNITINE: A ROLE IN THE HUMAN ORGANISM AND THE POSSIBILITIES OF THERAPEUTIC USE IN VARIOUS DISEASES

I. Khoroshilov, MD

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

The paper discusses the possibilities of therapeutic use of L-carnitine (Elkar®) in cardiovascular, liver and kidney diseases, male infertility, Alzheimer's disease, cachexia, and obesity, in sports medicine.

Key words: carnitine, role in the body, therapeutic use, malnutrition, obesity, atherosclerosis.

Применение L-карнитина в общей врачебной практике

Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, А.А. Махова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены результаты целого ряда экспериментальных и клинических исследований, доказывающих перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. Дополнительный прием L-карнитина за счет антиоксидантных и антигипоксантных свойств в дополнение к основной этиопатогенетической терапии назначается кардиологами, нефрологами, неврологами, геронтологами. Ранее проведенные нами экспериментальные исследования показали отсутствие влияния L-карнитина на активность системы P450 CYP 3A4, что снижает вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся P450 3A4. При использовании L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии, препарат обладает повышенным профилем безопасности у коморбидных пациентов, принимающих L-карнитин.

Ключевые слова: L-карнитин, P450 CYP 3A4, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, межлекарственное взаимодействие, антиоксидант, антигипоксант.

Для цитирования: Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 114–120.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000040

Significance of L-carnitine in internal medicine

Zh.M. Sizova, E.V. Shikh, A.A. Makhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The review presents the results of a number of experimental and clinical studies proving the prospects of using L-carnitine in the clinic of internal diseases. Due to the antioxidant and antihypoxant properties, the additional use of L-carnitine in addition to the main etiopathogenetic therapy is prescribed by cardiologists, nephrologists, neurologists, gerontologists. Experimental studies we conducted earlier showed no effect of L-carnitine on the activity of the P450 CYP 3A4 system, which reduces the likelihood of drug-drug interaction at the level of metabolism of drugs metabolized by P450 3A4. When using L-carnitine as part of complex pharmacotherapy, the drug has an increased safety profile in comorbid patients taking L-carnitine.

Keywords: L-carnitine, P450 CYP 3A4, chronic heart failure, myocardial infarction, chronic renal failure, inter-drug interaction, antioxidant, antihypoxant.

For citation: Sizova Zh.M., Shikh E.V., Makhova A.A. Significance of L-carnitine in internal medicine. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 114–120.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000040

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АФК – активные формы кислорода
БАД – биологически активные вещества
ВРС – взвешенная разность средних
ДИ – доверительный интервал
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
КДО – конечный диастолический объем
КСО – конечный систолический объем
ЛЖ – левый желудочек
ЛС – лекарственные средства
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОКС – острый коронарный синдром

ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
УЗДГ – ультразвуковая диагностика
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭПО – эритропоэтин
BNP – мозговой натрийуретический пептид
NAD – никотинамидадениндинуклеотид
NIHSS – шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США
NKF – Национальный фонд почек
NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид

В настоящее время фокус клинической медицины смещается в сторону персонализированной медицины, основу которой составляют повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии за счет индивидуализации. При назначении комбинированной фармакотерапии особое внимание уделяется вопросам взаимодействия лекарственных средств (ЛС) [1].

Витамины и витаминоподобные вещества являются жизненно необходимыми органическими соединениями, участвующими в основных биохимических процессах в организме человека, и широко применяются в клинической практике, чаще в составе комбинированной терапии для

лечения и коррекции целого ряда патологических состояний. Однако, как правило, врачами не учитывается возможное влияние витаминов и витаминоподобных веществ на активность изоферментов цитохрома, метаболизирующих ЛС, что, как было показано в целом ряде исследований, может приводить к изменениям фармакологического ответа на лекарственную терапию [1, 2].

L-карнитин – производное аминокислоты лизина, получил свое название в связи с тем, что впервые был выделен из мяса (*carnis*). В последние годы биологическая роль L-карнитина в организме человека прицельно изучается в связи с широкими перспективами его клинического применения [3].

У здоровых людей гомеостаз L-карнитина поддерживается посредством многостадийного эндогенного биосинтеза L-карнитина из аминокислот лизина и метионина, его абсорбции из пищи и дальнейшей элиминации и реабсорбции почками. Хотя биодоступность L-карнитина из пищи довольно высока, при пероральном приеме биологически активных веществ (БАД), содержащих L-карнитин, абсорбция его составляет 14–18% от общей дозы [3–5]. Поиск соединений L-карнитина с более высокой биодоступностью привел к разработке ацетилированной формы L-карнитина, биодоступность которой при пероральном приеме выше, чем у L-карнитина [6]. Так, в частности, показано, что прием L-карнитина в дозе 2,0 г/сут в течение 50 дней увеличивает плазменный уровень L-карнитина на 43% [3].

В норме большая часть L-карнитина реабсорбируется почками, в связи с чем экскреция его обычно низкая. Однако некоторые состояния (диета с повышенным содержанием белка и жиров, беременность) способствуют снижению реабсорбции L-карнитина и, соответственно, приводят к увеличению его экскреции и уменьшению содержания в организме [7].

L-карнитин синтезируется главным образом в печени, но также и в почках, а затем транспортируется в другие ткани, особенно использующие жирные кислоты в качестве основного субстрата для образования аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), такие как скелетная мускулатура и сердечные мышцы. Одна из основных функций L-карнитина – транспорт жирных кислот (преимущественно длинноцепочечных) через внутреннюю мембрану в матрикс митохондрии для образования АТФ в процессе β -окисления [3]. С этой целью одни специфические митохондриальные ферменты переносят жирные кислоты на L-карнитин с образованием ацилкарнитин, другие – транспортируют это эфирное соединение в митохондриальный матрикс [8].

У здоровых людей без нарушений обмена веществ, как правило, синтезируется достаточное количество L-карнитина, даже у строгих вегетарианцев (веганов) не обнаруживаются признаки дефицита L-карнитина [3, 9]. Однако младенцы, особенно недоношенные, рождаются с низкими запасами L-карнитина, что ставит их в группу риска по дефициту карнитина, учитывая высокие темпы роста в данной возрастной группе.

Первичный дефицит карнитина

Генерализованная форма первичного дефицита L-карнитина. Первичный системный дефицит карнитина представляет собой редкое аутосомно-рецессивное расстройство, вызванное мутациями в гене для транспортного белка L-карнитина OCTN2, что приводит к низкой абсорбции L-карнитина и нарушению его реабсорбции почками – повышению потери L-карнитина с мочой [10–12]. Расстройство обычно проявляется в раннем детстве и характеризуется низким уровнем L-карнитина в плазме крови, прогрессирующей кардиомиопатией, скелетной миопатией, гипогликемией и гипоаминемией [3, 10, 12]. Без лечения первичный системный дефицит L-карнитина является фатальным заболеванием. Лечение состоит из назначения фарма-

кологических доз L-карнитина. Такая терапия корректирует кардиомиопатию и устраняет мышечную слабость [11].

Миопатическая форма первичного дефицита L-карнитина – редкое генетическое заболевание, при котором дефицит L-карнитина ограничен скелетной и сердечной мышцами. Симптомы, включая мышечную боль и прогрессирующую мышечную слабость, начинаются в детстве или в подростковом возрасте при обычно нормальном плазменном уровне L-карнитина [12]. Клиническая картина менее выражена, чем при генерализованной форме.

Вторичный дефицит карнитина

Вторичный дефицит L-карнитина может быть результатом генетических или приобретенных состояний. Наследственные причины включают генетические дефекты в обмене аминокислот (например, пропионовой кислоты) и дефекты в липидном обмене (например, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы средней цепи) [13]. Такие генетические нарушения могут приводить к накоплению органических кислот, которые впоследствии удаляются из организма в форме ацилкарнитиновых эфиров с мочой, что может привести к системному истощению L-карнитина [3]. Системное снижение обеспеченности L-карнитином может также возникать при нарушениях его реабсорбции почками, как, например, при синдроме Фанкони (врожденная или приобретенная диффузная дисфункция проксимальных извитых почечных канальцев). Одним из примеров исключительно приобретенного дефицита L-карнитина является хроническое применение пивалат-конъюгированных антибиотиков. Пивалат представляет собой жирную кислоту с разветвленной цепью, которая метаболизируется с образованием эфира ацил-КоА, который в свою очередь при помощи специфических ферментов переносится на L-карнитин и затем выводится с мочой в виде пивалоильного эфира L-карнитина. Ежедневные потери L-карнитина по такому метаболическому пути могут в 10 раз превышать ежедневное поступление L-карнитина, приводя к системному снижению запасов L-карнитина [11]. Кроме того, пациенты с почечной недостаточностью, которые находятся на гемодиализе, подвергаются риску вторичного дефицита L-карнитина, поскольку гемодиализ удаляет L-карнитин из крови [14].

Независимо от этиологии, вторичный дефицит L-карнитина характеризуется клинически низкими концентрациями свободного L-карнитина в плазме (менее 20 мкмоль/л) и повышенным соотношением ацилкарнитин/свободный L-карнитин (более 0,4) [13]. Вторичные дефициты встречаются чаще, чем первичные формы дефицита L-карнитина.

Эндогенный биосинтез L-карнитина катализируется согласованным действием пяти различных ферментов. Для этого процесса требуются две незаменимые аминокислоты (лизин и метионин), железо (Fe^{2+}), витамин B_6 , ниацин в форме никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и также витамин C [12]. Один из самых ранних симптомов дефицита витамина C – усталость, является проявлением снижения синтеза L-карнитина [15].

Связь L-карнитина с процессом старения

Известно, что с возрастом угасает митохондриальная функция и увеличивается производство митохондриальных окислителей. Установлено, что уровень L-карнитина в тканях с возрастом у людей и животных также снижается [16].

Сведения об авторах:

Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии и преподавки внутренних болезней; e-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Махова Анна Александровна – к.м.н., доцент каф. клинической фармакологии и преподавки внутренних болезней; e-mail: annabramova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9817-9886

Контактная информация:

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., проф., директор Методического центра аккредитации специалистов; тел.: 8(499)176-04-13; e-mail: sizo-va-klinfarma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1242-7074

В одном из исследований доказано, что кормление ацетил-L-карнитином пожилых крыс (ALCAR) повышает уровень L-карнитина в тканях, а также нивелирует ряд возрастных изменений в функционировании митохондрий печени, митохондрий в скелетной и сердечной мышцах [17–19]. Исследования показали, что добавление в рацион питания пожилым крысам ALCAR приводит к снижению окислительного стресса и улучшению когнитивных функций [20, 21].

Сердечно-сосудистые заболевания

L-карнитин в составе комплексной фармакотерапии острого коронарного синдрома (ОКС). Применение L-карнитина в составе комплексной терапии сразу после диагностики инфаркта миокарда (ИМ) улучшало клинические результаты в нескольких небольших клинических исследованиях. В одном из исследований половина из 160 мужчин и женщин с диагнозом ИМ рандомизированы для приема 4 г/сут перорального L-карнитина в дополнение к стандартной фармакологической терапии. После одного года лечения смертность оказалась значительно ниже в группе дополнительного приема L-карнитина по сравнению с контрольной группой (1,2% против 12,5%), а приступы стенокардии были статистически значимо менее частыми [22].

В контролируемом клиническом исследовании у 96 пациентов с сердечной недостаточностью применение внутривенного L-карнитина (5 г болюсно с последующим введением 10 г/сут в течение 3 дней) после ИМ позволило достигнуть более выраженного снижения уровня таких маркеров повреждения сердечной мышцы, как креатинкиназа-МБ и тропонин-I [23].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 60 мужчинам и женщинам с диагнозом острого ИМ назначался либо внутривенный L-карнитин (6 г/сут) в течение 7 дней, затем перорально 3 г/сут в течение 3 мес либо плацебо [24]. Через 3 мес смертность между двумя группами не различалась. В более крупном плацебо-контролируемом исследовании с участием 472 пациентов, которым проводили терапию в отделении интенсивной терапии в течение 24 ч после первичного ИМ: случайным образом назначали либо внутривенную терапию L-карнитином (9 г/сут) в течение 5 дней, а затем пероральный L-карнитин (6 г/сут) в течение 12 мес либо плацебо. Обе группы также получали стандартную комплексную терапию [25, 26]. Несмотря на отсутствие значительных различий в смертности или частоте формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), объем левого желудочка (ЛЖ) был значительно ниже в группе, получавшей L-карнитин, в конце одного года наблюдения, что свидетельствует о том, что терапия L-карнитином может ограничивать неблагоприятные исходы острого ИМ на сердечной мышце. На основании этих данных проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у 2330 пациентов с острым ИМ.

Цель исследования – определить влияние добавления к фармакотерапии L-карнитина на частоту формирования сердечной недостаточности через 6 мес после ИМ. Лекарственная терапия L-карнитином снижала на 39% риск летального исхода в первые 5 дней ($p=0,04$), когда L-карнитин применяли внутривенно по 9 г/сут, и не влияла на частоту формирования сердечной недостаточности и частоту летальных исходов при дальнейшем пероральном приеме по 4 г/сут до окончания исследования [27]. В проспективном открытом контролируемом исследовании изучалась эффективность и безопасность инъекционной формы отечественного препарата L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА) в условиях отделения реанима-

ции и интенсивной терапии при синдроме малого выброса у больных с острым ИМ. Инъекции препарата Элькар при остром ИМ снижали на 82% содержание тропонина в крови на 5–7-й день госпитализации ($p<0,01$). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ в группе L-карнитина ускоренно нарастала к 5–7-м суткам с $35,5\pm 0,9$ до $45,4\pm 1,2\%$ по сравнению с контрольной группой – с $35,8\pm 0,7$ до $40,1\pm 0,9\%$ ($p<0,05$) [28]. Заслуживают внимания результаты пилотного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности инъекций L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) при лечении ОКС. Терапия L-карнитином снижала дисперсию скорректированного интервала QT (ΔQTc) начиная со вторых суток лечения ($p=0,008$), и на 12–14-е сутки наблюдения межгрупповое различие составило 27,6% ($p<0,0001$) [29].

В группе пациентов, получавших L-карнитин, уменьшение QTc наблюдалось уже на 2-е сутки заболевания и составило 32,8 мс ($p<0,0001$). Значения выраженности снижения QTc на протяжении всего периода наблюдения были достоверно в пользу назначения L-карнитина и к 12–14-му дню составили в группе L-карнитина $9,3\pm 7,3\%$, в группе плацебо – $2,0\pm 8,2\%$ ($p=0,002$) [30].

Лечение L-карнитином приводило к достоверному ($p<0,0001$) уменьшению конечного систолического (КСО) и конечного диастолического объемов (КДО), тем самым способствуя повышению сократительной функции миокарда ЛЖ сердца, в то время как введение плацебо приводило к менее выраженному уменьшению КСО, но к значительному увеличению КДО ($p=0,0004$). Наиболее выраженные изменения ФВ отмечены у пациентов с исходно сниженной ФВ, причем достоверное увеличение отмечено только у пациентов, получавших L-карнитин ($p=0,00002$). Эти данные позволяют полагать, что введение L-карнитина уменьшает степень раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ [31].

Сердечная недостаточность

Известно, что L-карнитин является прямым антиоксидантом, удаляющим образовавшиеся радикалы кислорода, а также подавляет их генерацию ферментами в цитоплазме клеток и непосредственно в дыхательной цепи митохондрий, поскольку L-карнитин образует комплексы с ионами Fe^{2+} и Cu^{2+} в их активных центрах. Снижение уровня активных форм кислорода (АФК) под влиянием L-карнитина тормозит образование пероксинитрита – цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями, который образуется при действии супероксид-анионов на радикалы NO. Таким образом, L-карнитин увеличивает биодоступность NO – универсального регулятора эндотелиальных клеток как периферических сосудов, так и коронарных артерий, тем самым снижая нагрузку на сердце при ИМ [32].

Недавно показано, что L-карнитин в фармакологических концентрациях обладает антиоксидантной активностью и способен дозозависимым образом снижать системный окислительный стресс у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Добавление L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) в образцы крови этих пациентов значительно снижало спонтанное и индуцированное химическим агентом образование радикалов кислорода преактивированными фагоцитами крови [33].

Добавление L-карнитина к стандартной комплексной терапии сердечной недостаточности изучено в нескольких клинических исследованиях. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у 70 пациентов с сердечной недостаточностью показало, что трехлетняя выживаемость была значительно выше в группе, получавшей L-карнитин

перорально в дозе 2 г/сут, по сравнению с группой, получавшей плацебо [34]. Для оценки эффективности применения L-карнитина при лечении пациентов с ХСН проведен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [35]. В исследование включены результаты 17 РКИ с участием 1625 пациентов с ХСН. Применение L-карнитина в лечении ХСН связано со значительным улучшением общей эффективности [отношение шансов (ОШ)=3,47; $p<0,01$], увеличением ФВ ЛЖ [взвешенная разность средних (ВРС): 4,14%; $p=0,01$], ударного объема (ВРС: 8,21 мл; $p=0,01$), сердечного выброса (ВРС: 0,88 л/мин; $p<0,01$) и соотношения Е/А (ВРС: 0,23; $p<0,01$). Терапия L-карнитином значительно снизила уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в крови (ВРС: -124,60 пг/мл; $p=0,01$), уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP; ВРС: -510,36 пг/мл; $p<0,01$), конечно-систолического размера ЛЖ (ВРС: -4,06 мм; $p<0,01$), конечно-диастолического размера ЛЖ (ВРС: -4,79 мм; $p<0,01$) и КСО ЛЖ [ВРС: -20,16 мл; 95% доверительный интервал (ДИ) от -35,65 до -4,67; $p<0,01$]. Однако не выявлено межгрупповых различий по таким показателям, как смертность от любых причин, тест 6-минутной ходьбы и количество нежелательных явлений. Авторы заключили, что терапия L-карнитином у пациентов с ХСН эффективна для улучшения клинических симптомов и функций сердца, снижает уровень BNP и NT-proBNP и хорошо переносится пациентами.

Стенокардия

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у 200 пациентов со стенокардией напряжения показало, что назначение дополнительно к стандартной комплексной терапии 2 г/сут L-карнитина в течение 6 мес значительно снижало экстрасистолию в состоянии покоя, а также повышало переносимость физической нагрузки [36]. Кроме того, рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование у 44 мужчин со стенокардией напряжения показало, что пероральный прием 2 г/сут L-карнитина в течение 4 нед значительно повышал толерантность к физической нагрузке, регистрируемую путем изучения депрессии сегмента ST во время тренировки по сравнению с группой плацебо [37]. В более раннем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 47 мужчин и женщин со стабильной стенокардией напряжения добавление к стандартной терапии 2 г/сут L-карнитина перорально в течение 3 мес увеличило продолжительность дозированной физической нагрузки и уменьшило время, необходимое для восстановления сегмента ST после физической нагрузки, по сравнению с плацебо [38]. Таким образом, в ряде исследований установлено, что добавление перорального L-карнитина в комплексную терапию пациентов со стабильной стенокардией напряжения улучшает переносимость физической нагрузки и снижает электрокардиографические признаки ишемии во время физических нагрузок. Выполненный мета-анализ 13 исследований (3629 больных) показал, что L-карнитин у больных с ИМ снижает шанс смерти от любых причин на 27% ($p=0,05$), риск желудочковых нарушений ритма на 65% ($p<0,0001$) и на 40% – риск приступов стенокардии ($p<0,00001$) [39].

Эти многообещающие результаты еще раз подтверждают необходимость проведения дальнейших масштабных исследований для определения клинической значимости применения L-карнитина у данной группы пациентов.

Хроническая почечная недостаточность /гемодиализ

При гемодиализе дефицит L-карнитина возникает вследствие удаления данного вещества и его предшественников из системы кровообращения. Также нарушение ре-

абсорбции L-карнитина почками может способствовать дефициту L-карнитина у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило использование L-карнитина у пациентов с гемодиализом для профилактики и лечения дефицита L-карнитина [40]. Уменьшение запасов L-карнитина в организме может привести к развитию ряда патологических состояний, наблюдаемых у пациентов, находящихся на диализе, включая мышечную слабость и усталость, аномалии липидного спектра плазмы и рефрактерную анемию. В систематическом обзоре, содержащем анализ результатов 18 рандомизированных исследований с участием 482 пациентов, находящихся на диализе, продемонстрировано, что лечение L-карнитином повышает уровень гемоглобина в исследованиях, проведенных до назначения рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), обычно применяемого для лечения анемии у пациентов с диализом. Также показано, что регулярное применение L-карнитина уменьшает необходимую дозу ЭПО и снижает резистентность к ЭПО [41]. Более того, в двух последних исследованиях использована терапия L-карнитином на гемодиализе с уменьшенной госпитализацией [42, 43]. Национальный фонд почек (NKF) не рекомендует рутинное введение L-карнитина всем пациентам, находящимся на диализе [44]. Однако NKF и другие консенсусные группы предлагают введение L-карнитина пациентам на гемодиализе, которые не отвечают на стандартную терапию и/или имеют определенные симптомы, такие как мышечные судороги или гипотония во время диализа, сильную усталость, слабость скелетных мышц или миопатию, кардиомиопатию и анемию, требующую больших доз ЭПО [44]. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендовано внутривенное введение L-карнитина в дозе 20 мг/кг массы тела в конце сеанса диализа [45]. Пероральный прием L-карнитина не рекомендуется использовать у пациентов на гемодиализе из-за возможного накопления потенциально токсичных метаболитов [46].

Дисциркуляторная энцефалопатия. Ишемический инсульт (ИИ)

Поскольку L-карнитин обладает мощными антиоксидантными и нейропротективными свойствами, доказанными по результатам исследований *in vitro*, в экспериментах на животных, его активно изучают в неврологической практике у пациентов со снижением когнитивных функций и при терапии инсультов. Известна и доказана токсическая роль свободных жирных кислот при острой и хронической ишемии, а также выявлена прямая корреляция между концентрацией свободных жирных кислот в спинномозговой жидкости и вероятностью ИИ, особенно при кардиоэмболическом подтипе [47].

В.И. Головкин и соавт. провели исследование внутривенного введения отечественного препарата L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) у мужчин (основная группа) старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II и III степени с кардиоцеребральным синдромом, по сравнению с контрольной группой, в которой принимали стандартную терапию [48].

В группе исследования левокарнитин применялся в дозе 1 г/сут однократно в течение 10 дней в комплексе с основной этиопатогенетической терапией. Проведено как всестороннее клиническое и инструментальное [мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), ультразвуковая диагностика (УЗДГ), электрокардиография (ЭКГ)] исследование, так и применены специальные опросники для диагностики когнитивных нарушений и 6-минутный тест ходьбы для

оценки толерантности к физической нагрузке. Через 10 дней терапии увеличилась дистанция ходьбы, статистически значимо повысились когнитивные функции у пациентов по данным неврологических тестов (таблица Шульте, тест Мини-Ког, рисование часов). Ученые рекомендуют прием L-карнитина за счет его кардиотропных, метаболических и нейропротекторных свойств к широкому применению у больных с ДЭ и кардиоцеребральным синдромом [48].

За счет своих антиоксидантных свойств предполагается, что левокарнитин препятствует развитию апоптоза и предотвращает дальнейшее повреждение нервной ткани в результате ИИ; снижает уровень лактата в ишемическом очаге возможно за счет переключения энергетического ресурса с анаэробного гликолиза на цикл Кребса [49]. Применение препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл исследовано у пациентов в остром периоде ИИ, находившихся на максимально унифицированной терапии в соответствии с рекомендациями Европейской организации по проблемам инсульта. В двух группах вмешательства Элькар вводился внутривенно 2 раза в сутки в дозах 500 и 1500 мг в течение 10 дней. Затем в течение 10 дней больные принимали препарат Элькар 20% раствор для приема внутрь перорально по 1 чайной ложке 2 раза в сутки. На начало исследования группы вмешательства и группа контроля статистически не отличались по клиническим характеристикам пациентов. В ходе исследования между группами на терапии препаратом Элькар и группой контроля выявлены достоверные различия в выраженности регресса неврологического дефекта по шкале NIHSS (шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США), в то время как у пациентов группы контроля разница по шкале NIHSS на 1-е и 21-е сутки наблюдения была недостоверна. У пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом инсульта, получавших Элькар, тяжесть заболевания уменьшалась достоверно в большей степени, чем у пациентов с атеротромботическим вариантом. В группе контроля таких различий не выявлено. При мониторинге функционального восстановления пациентов к 21-м суткам наблюдалась статистически значимая тенденция к увеличению индекса Бартела (индекс повседневной активности) в группах, получавших Элькар, по сравнению с группой контроля. Между группами с различным режимом дозирования препарата Элькар достоверных различий в динамике тяжести инсульта и каких-либо различий по значению индекса Бартела не выявлено [50]. В исследовании безопасности и эффективности применения L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ИИ использовали внутримышечное введение препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с повторным курсом через 10 дней в комплексной терапии II этапа постинсультной реабилитации. Эффективность лечения оценивали на 1-, 7–10- и 28–30-й дни терапии по шкалам: NIHSS, MFI-20, HADS и ВАШ (визуальная аналоговая шкала) и по индексу Бартела. Применение L-карнитина у больных с ИИ заметно повысило их удовлетворенность своим состоянием. На фоне терапии значимо снизилась частота жалоб как церебрального, так и общесоматического характера, что сочеталось с достоверным уменьшением тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS. Кроме того, значимо снизился уровень общей астении и психоэмоциональных нарушений, что привело к уменьшению доли больных, зависимых от постоянной помощи (индекс Бартела) [51].

Результаты проведенных клинических исследований показывают перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. Назначение L-карнитина проводится в качестве дополнения к основной патогенетической терапии. При этом вопрос межлекарственных взаимодействий остается не изученным.

Безопасность применения L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии с точки зрения возможности взаимодействия с ЛС на уровне СУРР450 3А4

Для прогнозирования межлекарственных взаимодействий на уровне метаболизма, скрининга возможных субстратов, индукторов, ингибиторов изоферментов цитохрома, нами использована экспериментальная электрохимическая методика *in electrode*. Она характеризуется воспроизводимостью измерений, которые могут использоваться для исследования субстрат-ингибиторного потенциала СУР 3А4, поскольку не требует реконструирования электрон-транспортной системы; донором электронов для восстановления цитохрома Р450 и начала каталитической реакции служит электрод [52].

Ранее нами при помощи электроанализа исследовано влияние на электрохимическое восстановление цитохрома Р450 3А4 витаминов-антиоксидантов (А, С, Е) и витаминоподобных веществ таурина; комплекса Кудесан, содержащего коэнзим Q₁₀ и витамин Е, а также лекарственных препаратов этоксида, мексидола, цитохрома С [53]. Мы выявили модулирующее действие данных групп препаратов на каталитическую активность цитохрома Р450 3А4, в связи с этим хотелось бы отметить возможное влияние данных лекарственных соединений-антиоксидантов на метаболизм одновременно назначаемых препаратов при их применении в составе комплексной фармакотерапии.

При изучении влияния L-карнитина на каталитическую активность цитохрома Р450 3А4 электрохимическими методами с целью прогнозирования возможных взаимодействий с лекарственными препаратами на уровне метаболизма показано, что этот препарат не влияет на каталитический ток, регистрируемый при взаимодействии маркерного субстрата с ферментом, т.е. не оказывает модулирующего действия на цитохром Р450 3А4. Таким образом, это снижает вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся Р450 3А4, при использовании L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии [52].

Заключение

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. Назначение L-карнитина проводится в составе стандартной комплексной фармакотерапии. Проведенные нами экспериментальные исследования показали отсутствие влияния L-карнитина на активность системы СУР 3А4 Р450, которая метаболизирует большинство лекарственных препаратов, что говорит о хорошем профиле безопасности данного препарата с точки зрения межлекарственных взаимодействий. Данную информацию необходимо учитывать врачам различных специальностей при выборе оптимального препарата с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами при назначении его в комплексной терапии у коморбидных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии. *Ремедиум*. 2010;(10):38-40 [Kukes VG, Sychev DA. Personalized medicine: new possibilities to improve the safety of pharmacotherapy. *Chem*. 2010;(10):38-40 (In Russ.)].
2. Махова А.А. Влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетику и фармакодинамику НПВС: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 107 с. [Makhova AA. Influence of therapeutic doses of vitamins B on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the NSAIDs: diss. ... Phd. M., 2010; 107 p. (In Russ.)].
3. Rebouche CJ. Carnitine. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:537-544.
4. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:30-41.
5. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levocarnitine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs RD*. 2002;3(4):223-31.
6. Gross CJ, Henderson LM, Savaiano DA. Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1986;886(3):425-33.
7. Foster DW. The role of the carnitine system in human metabolism. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:1-16.
8. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;6(2):58-65 [Astashkin EI, Glezer MG. Effect of L-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;6(2):58-65 (In Russ.)].
9. Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(2):301-6.
10. Nezu J, Tamai I, Oku A, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet*. 1999;21(1):91-4.
11. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:42-51.
12. Seim H, Eichler K, Kleber H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine. In: Kramer K, Hoppe P, Packer L, eds. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2001:217-256.
13. Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol*. 1995;10(Suppl 2):8-24.
14. Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, et al. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:52-66.
15. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Vitamin C. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington D.C.: National Academy Press; 2000:95-185.
16. Costell M, O'Connor JE, Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161(3):1135-43.
17. Hagen TM, Ingersoll RT, Wehr CM, et al. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(16):9562-6.
18. Pesce V, Fracasso F, Cassano P, Lezza AM, Cantatore P, Gadaleta MN. Acetyl-L-carnitine supplementation to old rats partially reverts the age-related mitochondrial decay of soleus muscle by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha-dependent mitochondrial biogenesis. *Rejuvenation Res*. 2010;13(2-3):148-51.
19. Gomez LA, Heath SH, Hagen TM. Acetyl-L-carnitine supplementation reverses the age-related decline in carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) activity in interfibrillar mitochondria without changing the L-carnitine content in the rat heart. *Mech Ageing Dev*. 2012;133(2-3):99-106.
20. Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):1870-5.
21. Liu J, Head E, Gharib AM, et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):2356-61.
22. Davini P, Bigalli A, Lamanna F, Boem A. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction. *Drugs Exp Clin Res*. 1992;18(8):355-65.
23. Xue YZ, Wang LX, Liu HZ, Qi XW, Wang XH, Ren HZ. L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(6):445-8.
24. Iyer R, Gupta A, Khan A, Hiremath S, Lokhandwala Y. Does left ventricular function improve with L-carnitine after acute myocardial infarction? *J Postgrad Med*. 1999;45(2): 38-41.
25. Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. *Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico*. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 3):124-30.
26. Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(2):380-7.
27. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-Carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology*. 2006;106(4):215-23.
28. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А., Иванова Е.В. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;(3):43-6 [Semigolovskiy NYu, Vertinskiy EK, Azanov BA, Ivanova EV. Positive inotropic properties of levocarnitine in low ejection syndrome among patients with acute myocardial infarction. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2013;(3):43-6 (In Russ.)].
29. Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2015;55(3):4-9 [Glezer MG, Kiseleva AE, Astashkin EI. The effect of L-carnitine on the dispersion of the QT interval in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2015;55(3):4-9 (In Russ.)].
30. Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердце*. 2015;14(2/82):78-84 [Glezer MG, Kiseleva AE, Astashkin EI. Effect of L-carnitine on CV and QTc in patients with acute coronary syndrome. *The heart*. 2015;14(2/82):78-84 (In Russ.)].
31. Глезер М.Г., Киселева А.Е., Прокофьева Е.Б., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(4):234-40 [Glezer MG, Kiseleva AE, Prokofieva EB, Astashkin EI. Effect of L-carnitine on echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome. *Heart Failure J*. 2015;16(4):234-40 (In Russ.)].
32. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский Совет*. 2016;10:94-100 [Astashkin EI, Glezer MG. The effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases. *Medical advice*. 2016;10:94-100 (In Russ.)].
33. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Орехова Н.С., Грачев С.В., Киселева А.Е. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):28-32 [Astashkin EI, Glezer MG, Orekhova NS, Grachev SV, Kiseleva AE. Influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction cardioclerosis patients. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016;15(5):28-32 (In Russ.)].
34. Rizo I. Threeyear survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 3):120-3.
35. Xiaolong Song, Huiyan Qu, Zongguo Yang, Jingfeng Rong, Wan Cai and Hua Zhou. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled

- Trials. *BioMed Research International*. 2017;(2017). Article ID 6274854, 11 p. doi:10.1155/2017/6274854
36. Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M, et al. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. *Drugs Exp Clin Res*. 1991;17(4):225-35.
 37. Cherchi A, Lai C, Angelino F, et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1985;23(10):569-72.
 38. Iyer RN, Khan AA, Gupta A, Vajifdar BU, Lokhandwala YY. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. *J Assoc Physicians India*. 2000;48(11):1050-2.
 39. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(6):544-51.
 40. Guarnieri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 1):63-7.
 41. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):708-14.
 42. Kazmi WH, Obrador GT, Sternberg M, et al. Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2005;25(2):106-15.
 43. Weinhandl ED, Rao M, Gilbertson DT, Collins AJ, Pereira BJ. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(5):803-12.
 44. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Diseases*. 2000;35(6 Suppl 2):1-140.
 45. Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):868-76.
 46. Schreiber B. Safety of oral carnitine in dialysis patients. *Semin Dial*. 2002;15(1):7
 47. Wei X-J, Han M, Wei G-C, Duan C-H. Prognostic value of cerebrospinal fluid free fatty acid levels in patients with acute ischemic stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015;9:402. doi: 10.3389/fnhum.2015.00402.
 48. Головкин В., Зувев А., Привалова М. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиоцеребральным синдромом. *Врач*. 2018;29(4):51-3 [Golovkin V, Zuev A, Privalova M, et al. Cognitive impairment and cardiorespiratory dysfunction in dyscirculatory encephalopathy with cardiocerebral syndrome. *Vrach (The Doctor)*. 2018;29(4):51-3 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-04-09
 49. Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.Н. и др. Карнитин – ведущий фактор регенерации нервной ткани. *Медицинский информационный вестник*. 1999 (февраль):11-23 [Gusev E., Kuzin VM, Kolesnikova TN. Carnitine is a leading factor in the regeneration of nervous tissue. *Medical Information Bulletin*. 1999 (February):11-23 (In Russ.)].
 50. Бодыхов М.К., Стаховская Л.В., Салимов К.А., Сун Чер И. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. *РМЖ – Неврология*. 2011;11:3-6 [Bodikhov MK, Stakhovskaya LV, Salimov KA, Sun Cher I. Evaluation of the safety and efficacy of the drug Elkar (l-carnitine) in patients with acute ischemic stroke in the carotid system. *Breast Cancer – Neurology*. 2011;11:3-6 (In Russ.)].
 51. Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сорокина К.Б. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2017;12(Вып. 2):65-9 [Chichanovskaya LV, Bakhareva ON, Sorokina KB. The study of the safety and efficacy of L-carnitine in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *J Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov*. 2017;12(Vol. 2):65-9 (In Russ.)].
 52. Makhova AA, Shikh EV, Kukes VG, Sizova OS, Ramenskaya GV, Shumyantseva VV, Bulko TV, Archakov AI, Usanov SA. Electroanalysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: the influence of vitamin B group on diclofenac metabolism. *BioNanoScience*. 2011;1(1-2):46-52.
 53. Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В., Булко Т.В., Супрун Е.В., Кузиков А.В., Кукес В.Г., Арчаков А.И. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов – цитохромов P450 3A4 и 2C9 – биологически активными соединениями. *Молекулярная медицина*. 2013;(5):49-53 [Makhova AA, Shumyantseva VV, Shikh EV, Bulko TV, Suprun EV, Kuzikov AV, Kukes VG, Archakov AI. Regulation of the activity of drug metabolism enzymes - cytochromes P450 3A4 and 2C9 - biologically active compounds. *Molecular medicine*. 2013;(5):49-53 (In Russ.)].

Поступила 30.05.2018

L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты

А.Л.Верткин
ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Современная наука о витаминах и витаминоподобных веществах – витаминология – достигла в последние годы значительных успехов в расшифровке механизма их действия, что послужило основой более грамотного применения таких препаратов. Развитие витаминологии началось в 1930–40-е годы на стыке химии, биохимии, медицины и физиологии. Большой вклад в это внесли ученые бывшего СССР, в частности академики А.В.Палладин и Р.В.Чаговец. Своими исследованиями академик Р.В.Чаговец и его сотрудники доказали, что витамины действительно способны излечивать от многих заболеваний, отдалять старость, побеждать немощ и продлевать жизнь. Ученые обосновали положение о дозозависимости эффекта витаминов и витаминоподобных веществ, что в настоящее время имеет большое практическое значение для клинического применения этой группы соединений, включая L-карнитин и его производные (см. рисунок).

Открытие L-карнитина

L-карнитин впервые выделили в 1905 г. В.С.Гулевич и Р.Кримберг из экстракта тканей мышц. В 1927 г. с помощью химического синтеза была установлена его структура. С момента открытия L-карнитина прошло более 100 лет, и за это время накоплен огромный фактический материал о его распространении в природе, биологических функциях, а также применении в медицине.

В 1952 г. А.Френкель опытным путем установил, что L-карнитин является незаменимым фактором роста для мучного червя *Tenebrio molitor*, в связи с чем его назвали витамином В. Позднее было установлено, что L-карнитин синтезируется также в организме человека и высших животных. И.Фритц в 1958 г. определил, что L-карнитин повышает скорость окисления жиров в митохондриях. Эта работа заложила основы изучения фундаментальной его роли в окислении жиров. В 1960–70-е годы появилось значительное число работ по изучению функциональной роли L-карнитина. В 1980-е годы L-карнитин становится коммерчески доступным. С этого года и до настоящего времени отмечается заметное повышение числа научных публикаций по изучению роли L-карнитина в обмене веществ. Эти исследования раскрывают возможности его применения для поддержания нормального функционирования организма человека, лечения разных заболеваний и улучшения качества жизни.



Свойства

Итак, по сегодняшний момент L-карнитин применяется в разных областях медицины и является необходимым для жизнедеятельности организма веществом. Он нормализует обменные процессы, стимулирует клеточный энергообмен, устраняет энергодефицит, повышает адаптационные возможности организма, укрепляет иммунитет, снимает усталость и переутомление, уменьшает мышечную слабость. Все это явилось ключевым моментом его применения в кардиологии, неврологии, гастроэнтерологии и других смежных областях медицины.

L-карнитин в кардиологии

Одно из интереснейших исследований по применению L-карнитина в лечебной практике было проведено в отделении кардиологии торакальных и сосудистых исследований университета Падуи группой исследователей G.Tarantini и соавт. Целью данного исследования была оценка влияния терапии L-карнитином на показатели смертности и частоты развития сердечной недостаточности у больных с передним острым инфарктом миокарда (ОИМ). Исследование являлось многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим, выполненным у больных с передним ОИМ. В исследование были включены 2330 больных. Плацебо или L-карнитин вводили внутривенно в дозе 9 г в сутки первые 5 дней, а затем перорально в дозе 4 г в сутки. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота развития сердечной недостаточности либо летального исхода в течение 6 мес. Дополнительной конечной точкой являлась смертность в течение 5 дней.

В течение 6 мес наблюдения частота основной конечной точки в группах L-карнитина и плацебо достоверно не различалась (9,2% против 10,5% соответственно; $p=0,27$). Среди больных, принимавших L-карнитин, наблюдалось достоверное снижение риска смертности на 39% в течение 5 дней от момента поступления больного в кардиологическое отделение.

В исследовании терапия L-карнитином приводила к снижению показателей смертности у больных с передним ОИМ. Тем не менее, несмотря на существующие успехи медикаментозной и интервенционной терапии, показатели смертности у пациентов с ОИМ оставались высокими. Это было связано не только с организационными аспектами обеспечения минимального интервала от начала трансмуральной ишемии до реваскуляризации, но и с отрицательными эффектами реперфузионного повреждения миокарда. Реперфузионное повреждение в той или иной степени ослабляет положительное влияние восстановления кровотока в ишемизированном миокарде.

Ранее было проведено исследование эффекта приема L-карнитина на восстановление левого желудочка (ЛЖ) после ОИМ, S.Iliceto и соавт. Данное исследование проводилось для определения влияния L-карнитина на расширение ЛЖ сердца у пациентов с ОИМ передней локализации.

Основной метод исследования – цифровая эхокардиография ИМ. Исследование проводилось двойным слепым методом с плацебо-контролем и случайным

разделением пациентов на подгруппы. В нем приняли участие 472 пациента. Исследуемые были поделены на 2 подгруппы, получавшие плацебо или L-карнитин в течение 24 ч после появления боли в груди. Плацебо или L-карнитин вводили в дозе 9 г/сут внутривенно первые 5 дней, а затем перорально в дозировке 6 г/сут в течение 12 мес. Объем ЛЖ и объем выброса измерялись у пациентов при выписке из больницы, а также через 3, 6 и 12 мес после ИМ.

Проводилось сравнение относительного увеличения объема ЛЖ сердца в 2 группах пациентов. При этом процент случаев увеличения конечных систолического и диастолического объемов в группе пациентов, принимавших L-карнитин, оказался существенно ниже. Достоверных изменений фракции выброса не было показано ни для одной из групп. Кроме того, можно отметить, что процент смертности и развития сердечной недостаточности составил 14 (6%) для группы принимавших L-карнитин и 23 (9,6%) для группы принимавших плацебо ($p=NS$). Процент случаев развития ишемической болезни сердца в 2 группах был одинаков.

Прием L-карнитина оказывает значительное восстанавливающее действие на функцию и структуру ЛЖ в течение 1-го года после переднего ОИМ. Восстановительное действие выражается в том, что объем ЛЖ не увеличивается значительно, т.е. можно говорить о профилактике аневризмы после ОИМ. Таким образом, увеличение объема ЛЖ в течение 1-го года после ОИМ компенсируется приемом L-карнитина в этот период.

На основании двух проведенных исследований можно выделить основные положения: при ОИМ отмечается быстрое повышение плазменных уровней свободных жирных кислот, что оказывает токсическое действие на ишемизированный миокард и приводит к усилению мембранного повреждения, клеточному отеку, компрессии микрососудов, аритмиям, метаболической недостаточности и прогрессирующему нарушению функции миокарда. Карнитин является основным фактором, регулирующим обмен жирных кислот в митохондриях. На фоне персистирующей ишемии миокарда наблюдается быстрое истощение запасов карнитина. Благоприятное механическое действие при назначении карнитина обусловлено ограничением размеров зоны инфаркта, более быстрым восстановлением функции миокарда в постинфарктный период и уменьшением выраженности ремоделирования ЛЖ после ОИМ.

L-карнитин в неврологии

L-карнитин успешно использовался и у неврологических больных, о чем можно судить по исследованию «Оценка безопасности и эффективности препарата Элькар у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе», проведенного в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта и РНИМУ группой исследователей (М.К.Бодьхов, Л.В.Стаховская и соавт.). Целью данного исследования служило изучение эффективности и безопасности применения препарата Элькар у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Проводилось открытое параллельное проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование. Были обследованы 48 больных с инсультами. Пациенты разделены на 3 группы: группа контроля – 10 человек, 1-я группа – 15 пациентов, получавших Элькар в дозе 1 г/сут, 2-я группа – 15 пациентов, получавших Элькар 3 г/сут. Прием препарата пациентами осуществлялся как перорально, так и внутривенно.

Пациентам 1-й группы в течение 10 дней Элькар вводился внутривенно 2 раза в сутки в дозе 500 мг (5 мл 10% раствора). Затем в течение 10 дней больные принимали Элькар перорально по 1 чайной ложке 20% раствора 2 раза в сутки.

Пациенты 2-й группы в течение 10 дней получали Элькар внутривенно 2 раза в сутки в дозе 1500 мг (15 мл

10% раствора), в течение последующих 10 дней принимали Элькар перорально по 2 чайные ложки 20% раствора 2 раза в сутки.

Тяжесть инсульта оценивалась по шкале NIHSS, индексу Бартелл, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы и шеи.

Доказано, что внутривенное применение препарата приводит к значительному уменьшению выраженности очагового неврологического дефицита у пациентов с мозговым инсультом. Положительный эффект наблюдается вне зависимости от локализации очага поражения (каротидная или вертебрально-базиллярная система, глубинное или поверхностное расположение очага поражения). Важным свойством является возможность одновременного применения и других лекарственных препаратов, необходимых для лечения пациента с острым инсультом.

Результаты проведенного исследования показали эффективность и безопасность применения препарата Элькар у пациентов в остром периоде каротидного инсульта – как в отношении тяжести неврологического дефекта, так и функциональной активности пациентов. Применение препарата Элькар в качестве нейропротектора, начиная с 1-х суток заболевания, позволяет уменьшить сроки восстановления пациентов, а следовательно, способствует более быстрой их активизации и уменьшению количества осложнений, связанных с длительной вынужденной иммобилизацией.

Наиболее выраженный регресс неврологической симптоматики и более полное функциональное восстановление отмечались у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. Такое положение вещей, вероятно, связано с тем, что Элькар оказывает не только нейропротективное, но и выраженное кардиопротективное действие. Улучшая метаболизм миокарда, Элькар способствует поддержанию адекватной системной гемодинамики у пациентов с кардиальной патологией, что в свою очередь способствует сохранению жизнедеятельности клеток.

Имеются убедительные подтверждения эффективности применения карнитина у больных не только с острыми, но и хроническими расстройствами мозгового кровообращения, в частности дисциркуляторной энцефалопатией, вертебрально-базиллярной недостаточностью. Длительность курса лечения и суточные дозы карнитина определяются индивидуально. Одновременно необходимо проведение лечения и обеспечение мероприятий вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений, направленные на устранение имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска, в частности коррекцию уровня артериального давления, липидного и углеводного состава крови и пр.

Влияние L-карнитина на состояние когнитивных функций у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения в рамках дисциркуляторной энцефалопатии, а также лакунарными инфарктами, развившимися на фоне сахарного диабета, изучалось в ходе открытого рандомизированного исследования – наряду с L-карнитином больные получали милдронат. Полученные данные позволили констатировать улучшение на фоне проводимой терапии абстрактного и конкретного мышления, памяти. По мнению авторов, клинические эффекты были обусловлены ингибированием процессов перекисного окисления липидов, а также нормализацией уровня глюкозы крови, наблюдавшейся на фоне применения L-карнитина (у части пациентов оказалось возможным уменьшение дозы принимаемых сахароснижающих препаратов).

Накоплен определенный опыт изучения нарушений обмена L-карнитина у пациентов с разными нейродегенеративными заболеваниями с преимущественным поражением головного мозга. Одним из наиболее

тяжелых нейродегенеративных заболеваний, приводящих к выраженному прогрессирующему поражению головного мозга, является атаксия Фридрейха. Механизмы развития этого генетически детерминированного заболевания достаточно сложны, однако на сегодняшний день имеются убедительные сведения, что ключевую роль в его развитии играют расстройства окислительного фосфорилирования. В проведенном пилотном исследовании, в которое были включены пациенты с установленным диагнозом атаксии Фридрейха, применение L-карнитина на протяжении 4 мес сопровождалось увеличением запаса в тканях фосфокреатина (определялся методом магнитно-резонансной спектроскопии), хотя выраженность неврологического дефицита при этом существенно не изменялась. Полученные авторами данные позволяют считать перспективным изучение возможности применения L-карнитина у пациентов с атаксией Фридрейха. Необходимо отметить, что, учитывая роль нарушений энергопродукции в патогенезе заболевания, была предпринята попытка использования в лечебных целях у данной группы больных ацетил-L-карнитина. После проведенного 6-месячного курса применения препарата было установлено, что на фоне лечения уменьшилась выраженность атактических расстройств и снизились темпы прогрессирования заболевания.

Когнитивные нарушения и наиболее выраженная их стадия – деменция – являются весьма актуальной проблемой неврологии в силу широкого распространения, трудностей и высокой стоимости терапии.

В экспериментальных условиях было установлено, что применение L-карнитина повышает поступление в ткань мозга галантамина – ингибитора ацетилхолинэстеразы, препарата, широко используемого для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера и некоторыми другими типами деменции. Отмечено увеличение концентрации ацетилхолина – одного из ключевых нейротрансмиттеров реализации когнитивных функций преимущественно в лобной коре и гиппокампе, причем в количествах, достоверно превышающих соответствующие показатели в контрольной группе. Имеются данные и об участии метаболита L-карнитина – ацетил-L-карнитина в синтезе ацетилхолина в головном мозге.

Было проведено исследование, посвященное определению концентрации в спинномозговой жидкости и плазме крови у пациентов с болезнью Альцгеймера и здоровых лиц сопоставимого возраста (конт-

рольная группа) свободного карнитина и ацилкарнитина. Оказалось, что в спинномозговой жидкости концентрации указанных веществ существенным образом не отличались, тогда как у пациентов с болезнью Альцгеймера содержание L-карнитина в плазме оказалось существенно ниже. Примечательно, что имелась тенденция к увеличению отношения карнитин/ацилкарнитин у пациентов с болезнью Альцгеймера, что может быть обусловлено низкой активностью карнитин-ацетилтрансферазы. Интересно, что концентрация L-карнитина в спинномозговой жидкости не отличалась у здоровых людей и у пациентов с болезнью Паркинсона, а также не была связана с длительностью заболевания, его тяжестью, приемом противопаркинсонических препаратов. Имеются данные о том, что применение ацетил-L-карнитина способно в определенной степени также отсрочить наступление тяжелой деменции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

Эффективность применения ацетил-L-карнитина в качестве средства, способного улучшать состояние когнитивных функций, изучена в ходе метаанализа серии исследований, выполненных двойным слепым способом. Длительность наблюдения составила не менее 3 мес. Оказалось, что в группе активного лечения имелось достоверно более выраженное улучшение состояния, в частности по Шкале общего впечатления, а также по комплексу психометрических тестов. Авторы отмечают очень хорошую переносимость препаратов. Проводимая терапия, несомненно, оказывала положительный эффект, который заключался в большей сохранности когнитивных функций, замедлении процессов развития деменции по сравнению с контрольной группой (на протяжении 12 мес получали плацебо).

Также успешно проводилось применение препаратов L-карнитина у больных с нервной анорексией. Пациенты успешно набирали массу

тела, нормализовывалась функция желудочно-кишечного тракта, уменьшалась усталость, улучшалась физическая форма.

Л-карнитин и гастроэнтерологические заболевания

Л-карнитин успешно применяется и для лечения гастроэнтерологических заболеваний, таких как печеночная энцефалопатия на фоне цирроза печени. Печеночная энцефалопатия характеризуется прогрессирующими когнитивными нарушениями, расстройствами нервно-мышечной передачи и в тяжелых стадиях – угнетением сознания. Важную роль в патогенезе печеночной энцефалопатии играет накопление в нервной ткани аммиака, приводящее к нарушению нейротрансмиттерного баланса, нарушению функции гематоэнцефалического барьера, отеку головного мозга. Избыток аммиака ферментативным путем связывается с глутаматом, вследствие чего образуется глутамин, наиболее активно процесс протекает в мышечной ткани и головном мозге. Считается, что ведущей причиной отека клеток является накопление в астроцитах глутамина – продукта детоксикации аммиака. Основным механизмом действия Л-карнитина являются стимуляция образования мочевины и снижение концентрации аммиака в тканях организма, в том числе в головном мозге.

Результаты серии экспериментальных исследований позволили установить, что введение лабораторным животным Л-карнитина приводит к значительному снижению как в крови, так и твердых тканях организма (в том числе – мозге) концентрации аммиака. Несколько позже была подтверждена эффективность применения Л-карнитина у пациентов с печеночной энцефалопатией, проявляющейся, в частности, когнитивными нарушениями. Клинические исследования подтвердили эффективность Л-карнитина в этих условиях, продемонстрировали способность препарата оказывать существенное положительное влияние на когнитивные функции при хорошей переносимости и минимуме побочных эффектов даже при длительном лечении.

В 2008 г. были опубликованы результаты метаанализа серии из 15 исследований, посвященных применению нетрадиционных методов лечения у пациентов с нейропатическими болевыми синдромами. Оказалось, что на сегодняшний день накоплены сведения о возможности такого эффекта у Л-карнитина, что делает целесообразным дальнейшее изучение эффективности и целесообразности его применения у пациентов с нейропатическими болевыми синдромами в комплексе с лекарственными препаратами, применяемых при их купировании.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности применения препарата Элькар (Л-карнитин) при разных заболеваниях. Фармакологический профиль препарата характеризуется хорошей переносимостью, крайне низкой частотой побочных эффектов и возможностью одновременного применения других лекарственных препаратов.

Список использованной литературы

1. Бодыхов МК, Стаховская ЛВ, Салимов КА, СунЧер И. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2011; 9: 588–90.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Атмосфера. 2002; 1: 3–7.
3. Копелевич В.М. Чудо карнитина. М.: Генезис, 2003.
4. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике). РМЖ. 2003; 11 (10): 5–9.
5. Попова Т.Е. Особенности развития и коррекции гипоксии у больных с ишемическим инсультом. Дис. ... канд. мед. наук. М, 2001.

6. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. Первый клинический опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией. Эфферентная терапия. 2011; 17 (3): 136–7.
7. Adams KE, Coben MH, Eisenberg D et al. Ethical consideration of complementary and alternative medical therapies in conventional settings. *Ann Intern Med* 2002; 137: 660–4.
8. Basile A, Jones E. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997; 25: 1303–5.
9. Blei A. Brain oedema and portal-systemic encephalopathy. *Liver Transpl* 2000; 6: S14–20.
10. Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 941–67.
11. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 79–91.
12. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288 (5789): 373–6.
13. Gusev E, Skvortsova V. *Brain Ischemia*. New York-Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003; 382.
14. Illiceto S, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) Trial. *JACC* 1995; 26 (2): 380–7.
15. Jallon P, Picard F. Body weight gain and anti-coulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24 (13): 969–78.
16. Jimenez-Jimenez F, Rubio J, Molina J. Cerebrospinal fluid carnitine levels in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1997; 145 (2): 183–5.
17. Lerman A, Burnett JC, Higano ST et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123–8.
18. Lockwood A, Yap E, Wong W. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 337–41.
19. Loster H, Miebe K, Punzel M et al. Prolonged oral L-carnitine substitution increases bicycle ergometer performance in patients with severe, ischaemic left ventricular dysfunction. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1999; 13: 537–46.
20. Matsuoka M, Iqisu H, Kobayama K, Inoue N. Suppression of neurotoxicity of ammonia by L-carnitine. *Brain Res* 1991; 567: 328–31.
21. Meyburg J, Schulze A, Koblmüller D et al. Postnatal changes in neonatal acylcarnitine profile. *Pediatr Res* 2001; 49: 125–9.
22. Montgomery S, Thal L, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18 (2): 61–71.
23. Moretti S, Ruggeri RM, Russo A et al. Usefulness of L-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3579–94.
24. Naecz K, Miecz D, Berezowski V, Cecchelli R et al. Carnitine: transport and physiological function in the brain. *Mol Aspects Med* 2004; 25 (5–6): 551–67.
25. Pittler M, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain* 2008; 24 (8): 731–3.
26. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 30–41.
27. Sugimoto T, Araki A, Nishida N et al. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid: effect of L-carnitine supplementation. *Epilepsia* 1987; 28: 373–7.
28. Silva-Adaya D, Pórez-DeLaCruz V, Herrera-Mundo M et al. Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain: antioxidant and neuroprotective effects of L-carnitine. *J Neurochem* 2008; 105 (3): 677–89.
29. Svoboda Z, Kučina J, Herink J et al. Galantamine antiacetylcholinesterase activity in rat brain influenced by L-carnitine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149 (2): 335–7.
30. Tarantini G, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Метаболическая терапия Л-карнитином при переднем инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: рандомизированное клиническое исследование. Рос. кардиол. журн. 2011; 4: 77–84.
31. Therrien G, Rose C, Butterworth J, Butterworth R. Protective effect of L-carnitine in ammonia-precipitated encephalopathy in the portal-caval shunt rat. *Hepatology* 1997; 25: 551–6.
32. Virmani A, Gaetani F, Imam S et al. The protective role of L-carnitine against neurotoxicity evoked by drug of abuse, methamphetamine, could be related to mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 965: 225–32.

ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

L-карнитин (LC) и его эфиры не только участвуют в энергетическом обмене миоцитов сердца (ответственны за перенос длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии), но и обладают другими жизненно важными видами активности. Они оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие на разных уровнях. Установлено, что LC является прямым антиоксидантом и удаляет уже образовавшиеся радикалы кислорода, а также подавляет генерацию радикалов кислорода цитозольными и мембрано-связанными ферментами в результате образования комплексов с ионами железа и меди в их активных центрах. Ведущей причиной защитных эффектов LC является изменение активности редокс-чувствительных сигнальных путей, мишенями действия которых выступают ядерные рецепторы (они же – факторы транскрипции генов NF- κ B; PPARs; Nrf2, AP1 и др.). Эти факторы контролируют активность групп генов, ответственных за выживание и устойчивость клеток сердечно-сосудистой системы к воздействиям разных видов стресса, включая оксидативный стресс, а также предупреждают гибель миоцитов сердца и эндотелиальных клеток при ишемии/реперфузии и других патологических состояниях, обусловленных гипоксией. В обзоре рассматривается ряд механизмов, участвующих в защитных эффектах LC и его производных в сердце и других кислород-зависимых органах и тканях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, оксидативный стресс, L-карнитин.

E.I. ASTASHKIN, Biology Doctor, Prof., M.G. GLEZER, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University

EFFECT OF L-CARNITINE ON OXYDATIVE STRESS AT CARDIOVASCULAR DISEASES

L-carnitine (LC) and its esters do not only participate in the metabolic exchange of the cardiac myocytes (they are responsible for transfer of long-chain fatty acids from the cytoplasm in mitochondria) but have other vital types of activity. They have antioxidant and anti-inflammatory effect at various levels. LC is proved to be a direct antioxidant and to remove already formed oxygen radicals as well as to suppress generation of oxygen radicals by cytoplasmic and membrane-connected ferments as a result of formation of complexes with iron and copper ions in their active centers. The leading reason of LC protective effects is change of activity of redox-sensitive signal paths targeted at nuclear receptors (they are factors of NF- κ B; PPARs; Nrf2, AP1 etc. gene transcription). These factors control activity of a group of genes responsible for survival and stability of the cardiovascular system to various types of stress, including oxidative stress, and prevent loss of cardiac myocytes and endothelial cells at ischemia/reperfusion and other hypoxia-conditioned pathologic states. The review considers a number of mechanisms participating in protective effects of LC and its derivatives in the heart and other oxygen-dependent organs and tissues.

Keywords: cardiovascular diseases, oxidative stress, L-carnitine.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы большое внимание уделяют L-карнитину (LC) – β -гидрокси- γ -триметил аминокислоте. Этот агент участвует и регулирует многочисленные жизненно важные процессы, протекающие в организме человека [1, 2]. В основе такого интереса лежит ряд недавно обнаруженных свойств LC, а также его защитные эффекты, выявленные в условиях ишемии/реперфузии и при других видах стрессов в сердечно-сосудистой системе [3]. Установлено, что многие из таких эффектов LC связаны со снижением уровней радикалов кислорода как во внеклеточной среде и плазме крови, так и непосредственно в цитоплазме и внутриклеточных органеллах, включая митохондрии (MX), саркоплазматический ретикулум и ядро [4]. В сердце особое значение имеет влияние LC на внеклеточные радикалы кислорода, продуциру-

емые инфильтрированными фагоцитами крови, а также внутриклеточное образование радикалов кислорода, связанное с ферментативными комплексами дыхательной цепи MX кардиомиоцитов. Показано, что LC обладает свойствами прямого и опосредованного антиоксиданта, который действует на стабильные и нестабильные радикалы кислорода. Антиоксидантный и защитный эффект LC носит комплексный характер и обусловлен его способностью удалять уже образовавшиеся радикалы кислорода, выступая в качестве ловушки для таких радикалов; подавлять активность ферментов, продуцирующих радикалы кислорода (НАДФН-оксидазы (НАДФН – никотинамид аденин динуклеотид фосфат восстановленный), ксантин оксидазы); образовывать комплексы с ионами Fe^{2+} и Cu^{2+} ; ингибировать спонтанное образование гидроксил радикалов из пероксида водорода (реакция Фентона); блокировать активность митохондриальной поры с транзитор-

ной проницаемостью (mPTP); сохранять структуру и активность МХ; подавлять эндогенный механизм запуска апоптоза и некроза клеток сердечно-сосудистой системы, связанный с МХ; изменять активность редокс-чувствительных внутриклеточных сигнальных путей; влиять на активность факторов транскрипции генов, контролирующих образование антиоксидантных ферментов и низкомолекулярных агентов; регулировать активность защитных генов, кодирующих образование антиоксидантных белков теплового шока (HSPs), сиртуинов, тиоредоксинов) [1].

Целью данного обзора является краткий анализ новых защитных эффектов и механизмов действия LC на клетки сердечно-сосудистой системы после повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией и при патологических состояниях, в основе которых лежит острый или хронический дефицит кислорода, оксидативный стресс и их нейтрализация LC и его производными. Разбирается способность LC выступать в качестве регулятора активности МХ. Особое внимание будет уделено влиянию LC на факторы транскрипции генов, контролирующих антиоксидантную защиту и выживаемость клеток в условиях оксидативного стресса и воспаления.

ИСТОЧНИКИ L-КАРНИТИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА, ТРАНСПОРТ LC В КЛЕТКИ-МИШЕНИ И ТРАНСПОРТ АЦИЛ-КАРНИТИНА В МИТОХОНДРИИ

LC поступает в организм человека из двух источников: с пищевыми продуктами, в основном с мясом, и в результате синтеза в печени и почках, а удаляется – при разрушении бактериями толстого кишечника и фильтрацией крови через почки. Например, в сутки через почки у крыс, удаляется примерно 8% от всего содержания LC в организме. В связи с этим LC должен постоянно восполняться в результате синтеза (около 25%) и потребления мясных продуктов (в зависимости от условий – до 75%) [2]. Кроме того, поддержание уровня LC в организме человека связано с его выраженной реабсорбцией в почках.

Синтез LC в организме человека происходит с использованием незаменимых аминокислот, лизина и метионина, поступающих с продуктами питания, а также с участием ионов железа, аскорбиновой кислоты, витамина B6 и ниацина [5]. Этот процесс при неправильном питании нарушается, что сопровождается недостатком LC и различными типами карнитин-зависимых патологий.

Водорастворимый LC транспортируется из крови и внеклеточной жидкости в клетки сердца и коронарных артерий через плазматические мембраны с помощью системы натрий-зависимых переносчиков органических катионов (OCTN2). Транспорт LC происходит против собственного градиента концентрации в результате образования комплекса LC-переносчик- Na^+ , который использует с этой целью энергию градиента Na^+ [6].

В клетках одна из главных функций LC связана с его участием в транспорте длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК) через внутреннюю мембрану (ВММ) в матрикс МХ. Этот механизм получил наименование «кар-

нитиновый челнок» [7]. Аналогичный механизм участвует в карнитин-зависимом транспорте ДЦ-ЖК в саркоплазматический ретикулум и пероксисомы клетки, после окисления которых образовавшиеся продукты вновь поступают в МХ для окончательного их метаболизма.

В сердце особое значение имеет влияние LC на внеклеточные радикалы кислорода, продуцируемые инфльтрированными фагоцитами крови, а также внутриклеточное образование радикалов кислорода, связанное с ферментативными комплексами дыхательной цепи МХ кардиомиоцитов

В матриксе МХ ДЦ-ЖК подвергаются β -окислению и многократно превращаются в ацетил-КоА, метаболизм которого осуществляется в цикле Кребса, где образуются высокоэнергетические соединения никотинамид аденин динуклеотид восстановленный (НАДН^+) и флавин аденин динуклеотид восстановленный (ФАДН_2). Последние отдают свои электроны в дыхательную цепь МХ, которая состоит из четырех ферментативных комплексов I–IV [8–10]. Следует отметить, что концентрация LC достигает самых высоких значений в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, которые используют в качестве основных энергетических субстратов ДЦ-ЖК. Важно подчеркнуть, что в кардиомиоцитах и скелетных мышцах синтез LC не происходит, а снижение его концентрации в крови тормозит энергетический обмен, нарушает антиоксидантный статус, а также сопровождается синдромом слабости, обусловленным дефицитом LC в мышечных клетках и падением уровня аденозинтрифосфата (АТФ).

ОБРАЗОВАНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В КЛЕТКАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Радикалы кислорода генерируются в клетках этой системы цитоплазматическими ферментами: ксантин оксидазой, разобщенными формами NO-синтаз (NOS), а также мембрано-связанными ферментативными комплексами – различными изоформами цитохромов P-450, НАДФН-оксидазным ферментативным комплексом фагоцитов, I и III комплексами дыхательной цепи МХ. Главными источниками радикалов кислорода в миокарде являются НАДФН-оксидаза, которая локализована в основном в мигрирующих фагоцитах крови – нейтрофилах, моноцитах и в тканевых макрофагах, а также МХ кардиомиоцитов. В кислород-зависимых клетках, к которым относятся кардиомиоциты, основным потребителем молекулярного кислорода являются МХ, которые используют его для окислительно-восстановительных реакций, связанных с образованием АТФ в процессе окислительного фосфорилирования. В результате переноса электронов по дыхательной цепи МХ выделяется энергия, которая расходуется на активный транспорт протонов через ВММ из матрикса в межмембранное пространство, что сопровождается образованием разности электрических потенци-

алов и градиента pH, которые используются V ферментативным комплексом – ферментом АТФ-синтазой для транспорта протонов в МХ и синтеза АТФ. В физиологических условиях от 0,5 до 1,5% кислорода, который попадает в МХ, расходуется на одноэлектронное восстановление молекулярного кислорода на I и III ферментативных комплексах и его превращение в супероксид анион радикал. Эти радикалы играют роль внутриклеточных вторичных мессенджеров, влияющих на радикал-чувствительные ферментативные сигнальные системы, необходимые для нормальной жизнедеятельности и активности клеток [9, 10]. При ишемии генерация радикалов кислорода в МХ резко возрастает, формируется оксидативный стресс, радикалы повреждают белки, вызывают перекисное окисление липидов, нарушают структуру ДНК МХ. Все это приводит в конечном итоге к нарушению структуры и падению активности МХ [11] и гибели клеток [12].

ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Влияние LC на оксидативный стресс в значительной степени зависит от используемых концентраций и продолжительности действия этого агента на клетки. В опытах *in vitro* было установлено, что высокие концентрации (10–80 мМ) LC и его производных выступали как прямые антиоксиданты [13, 14]. Они снижали уровни образовавшихся радикалов кислорода, продуцируемых в клетках различных видов, включая миоциты сердца, эндотелиальные клетки коронарных сосудов, макрофагах, мигрирующих в сердце моноцитах и нейтрофилах и других типах клеток миокарда [13]. В краткосрочных опытах более низкие концентрации LC не оказывали защитных эффектов. Позднее эти результаты были расширены в исследованиях, проведенных на других типах клеток человека, включая скелетные мышцы, эпителиальные клетки почек, гепатоциты, белки плазмы, в т. ч. липопротеины низкой плотности. В опытах *in vitro* на изолированных клетках при увеличении продолжительности воздействия были зарегистрированы антиоксидантные эффекты более низких концентраций LC. Антиоксидантные эффекты LC воспроизведены как на стабильных, длительно живущих свободных радикалах (1,1-дифенил-2-пикрилгидразила), так и на короткоживущих, нестабильных радикалах (супероксид анионы, пероксиды липидов, гидроксил радикалы) и пероксиде водорода. В этих опытах LC вел себя как ловушка радикалов и по силе защитного действия превосходил эффекты стандартных антиоксидантов (альфа-токоферола и водорастворимого аналога токоферола – тролокса) примерно в одинаковых дозах (15–30–45 мкг/мл), подавляя на 94,6, 95,4 и 97,1% образование липидных пероксидов в эмульсии линоленовой кислоты, в то время, как максимальный ингибиторный эффект для альфа-токоферола и тролокса составлял 88,8 и 86,2% соответственно [15, 16]. В этих же исследованиях было зарегистрировано связывание и образование хелатных комплексов LC с ионами железа, необходимыми для реакции Фентона, что вызывало падение уровня гидроксил радикалов. Определение антиоксидантных свойств LC (в обла-

сти концентраций 0,1–100 мкМ) при его добавлении к плазме крови на фоне действия сильного оксидативного и нитративного агента – пероксинитрита (100 мкМ ONOO⁻) показало снижение маркеров оксидативного стресса – карбонильных групп, перекисного окисления липидов (образование малонилдиальдегида), суммарного падения свободных тиоловых групп белков плазмы, увеличение тиолов низкого молекулярного веса (глутатиона, цистеина и гомоцистеина), а также снижение уровня нитротирозина. Эти результаты свидетельствуют о наличии защитных эффектов в отношении белков плазмы у LC не только при оксидативном, но и нитративном виде стресса [17].

В качестве прямого антиоксиданта может выступать не только LC, но и его производные, например пропионил-L-карнитин. Под влиянием фермента карнитин ацетилтрансферазы этот эфир превращается в свободный LC и пропионил-КоА (коэнзим А) в матриксе МХ, где последний подвергается β-окислению. Показано, что пропионил-L-карнитин, подобно LC, оказывает защитное действие от повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией, которое обусловлено снижением продукции гидроксил радикалов в реакции Фентона в результате связывания ионов железа. Этот агент нейтрализует образовавшиеся супероксид анион радикалы, а также подавляет индуцированное расщепление ДНК и липопероксидирование линоленовой кислоты [18]. Таким образом, LC и его производные являются ловушкой для образовавшихся радикалов кислорода, что сопровождается их разрушением и снижением их уровня (прямой антиоксидантный эффект).

Показано, что пропионил-L-карнитин, подобно LC, оказывает защитное действие от повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией, которое обусловлено снижением продукции гидроксил радикалов в реакции Фентона в результате связывания ионов железа

LC не только является прямым антиоксидантом, но и опосредовано подавляет генерацию радикалов кислорода в результате образования комплексов со свободными ионами железа и меди, а также с этими катионами в каталитических центрах ферментов, продуцирующих активные формы кислорода (АФК, радикалы кислорода + H₂O₂). Благодаря такому эффекту LC падает активность радикал-образующих ферментов в цитоплазме клеток и в мембрано-фиксированных формах, включая МХ, саркоплазматический ретикулум, плазматические и внутриклеточные мембраны (опосредуемый антиоксидантный эффект) [13–16].

ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ РЕДОКС-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ

LC влияет на внутриклеточные редокс-чувствительные сигнальные каскады и их мишени – систему факто-

ров транскрипции генов PPAR α , NF- κ B и других (PPAR – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, NF- κ B – ядерный фактор каппа В), через которую LC регулирует экспрессию генов, в т. ч. антиоксидантных эндогенных ферментов, тем самым усиливая защитные эффекты последних.

Один из механизмов редокс-сигналикации, на который действует LC благодаря изменению уровней АФК, – супероксид анионы, гидроксил анионы и пероксид водорода, включает окисление цистеиновых остатков сигнальных белков [19]. Чаще всего на внутриклеточные сигнальные пути влияет пероксид водорода, что связано с его физико-химическими свойствами и более продолжительным временем жизни. Пероксид водорода образуется из супероксид анионов, генерируемых в сердце, главным образом НАДФН-оксидазами фагоцитов и МХ кардиомиоцитов. В ферментах при физиологических значениях pH цистеиновые остатки находятся в форме тиолат анионов (Cys-S⁻), которые более чувствительны к окислению по сравнению с протонированными тиолами цистеина (Cys-SH). При редокс-сигналикации пероксид водорода окисляет анионы тиолата, при этом образуются Cys-SOH, что вызывает изменение конформации белка и его ответов на присоединение фосфатных групп под влиянием протеинкиназ сигнального каскада. Под влиянием ферментов дисульфид редуктазы тиоредоксина (Trx) и дисульфид редуктазы глутаредоксина (Grx) происходит восстановление этих групп до исходной формы Cys-S⁻, а белок возвращается в исходное редокс-чувствительное состояние [20-23]. Такая обратимость состояния белков лежит в основе редокс-регуляции протеинкиназ сигнальных каскадов [24].

Среди редокс-чувствительных мишеней, на которые действуют АФК, находятся два типа ключевых ферментов – протеин тирозин киназы (PTK), которые осуществляют перенос фосфатной группы (фосфорилирование) на остатки тирозина в белках сигнальных каскадов, и протеин тирозин фосфатазы (PTP), удаляющие фосфатные группы с тирозинов. Таким образом, редокс регуляция способна модулировать сигнал активации, передаваемый по каскаду как в результате прямого влияния радикалов на тирозин киназную активность (PTK), так и вследствие опосредованного изменения активности этого фермента, при влиянии радикалов на второй регуляторный фермент – тирозин фосфатазу (PTP). Например, было показано, что в сигнальном редокс-чувствительном пути, состоящим из митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) и киназы, регулируемой внеклеточным сигналом-2 (Erk2) [сигнальный путь MAPK/ Erk2], под влиянием пероксида водорода происходит инактивация регуляторных тирозиновых фосфатаз MAPK [25], а активность Erk-2 изменяется при прямом окислении 2 из 5 остатков цистеина в этой киназе [26].

Приведенные примеры показывают, что АФК играют важную роль во внутриклеточной сигнализации, поскольку они не только контролируют длительность и усиление сигнала фосфорилирования, осуществляемого протеинкиназами данного каскада, но могут подавлять такие

сигналы при патологических состояниях, связанных с оксидативным стрессом [27].

Один из механизмов редокс-сигналикации, на который действует LC благодаря изменению уровней АФК, – супероксид анионы, гидроксил анионы и пероксид водорода, включает окисление цистеиновых остатков сигнальных белков

В настоящее время считается, что LC является одним из главных компонентов интегральной антиоксидантной системы. Кроме того, LC входит в систему адаптации клеток сердца и сосудов к неблагоприятным условиям и разным видам стрессов, а также влияет на внутриклеточные редокс-чувствительные сигнальные процессы, мишенью действия которых выступают ключевые факторы транскрипции генов, ответственные за активацию или ингибирование экспрессии генов, продукты которых регулируют в т. ч. состояние оксидативного стресса при хронических патологиях сердца и сосудов. Все это свидетельствует о широком круге активности LC и его производных, использование которых является одним из новых подходов регуляции активности клеток сердца и сосудов при ишемии/реперфузии и других видах стрессов [28, 29].

ВЛИЯНИЕ LC НА ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ

В последние годы было установлено, что ведущей мишенью антиоксидантного действия LC и его эфиров с жирными кислотами являются внутриклеточные факторы транскрипции генов, к которым относятся:

- ядерный фактор κ B (NF- κ B);
- фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2) [Nuclear factor-erythroid-2 (NF-E2) related factor-2];
- рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs);
- активаторный белок-1 (AP-1).

Ядерные рецепторы в неактивной форме локализуются в цитоплазме, часто в виде комплексов с различного вида ингибиторами. Под влиянием лигандов, взаимодействующих с такими рецепторами, а также в результате фосфорилирования молекул-ингибиторов, осуществляемого конечными протеинкиназами внутриклеточных редокс-чувствительных сигнальных путей, подобные факторы транскрипции генов переходят в активную форму и образует гетеродимер с другим ядерным рецептором. Гетеродимер активируется и переносится в ядро только после взаимодействия с молекулами-коактиваторами, которые могут связываться с несколькими типами ядерных рецепторов. Благодаря наличию общих коактиваторов различные ядерные рецепторы конкурируют за связывание с коактиваторами. В результате образуется сеть ядерных рецепторов, в которой активация одного типа рецепторов, связывающихся коактиватор, неизбежно сказывается на активности других ядерных рецепторов.

Вследствие взаимодействия одного типа ядерных рецепторов с определенными группами генов увеличение экспрессии таких генов изменяет, стимулирует или подавляет активность других групп генов.

ВЛИЯНИЕ LC НА ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ NRF2

Фактор транскрипции Nrf2 ответственен за адаптацию и выживание клеток в условиях стрессов [28]. Этот фактор регулирует активность генов, кодирующих цитопротективные белки, в т. ч. антиоксидантные, противовоспалительные и цитопротективные ферменты и белки, участвующие в репарации или удалении поврежденных молекул. Nrf2 играет ведущую роль в сохранении и поддержании редокс-гомеостаза клеток в результате регуляции биосинтеза, использования и регенерации глутатиона, тиоредоксина и НАДФН, а также вследствие контроля над продукцией АФК митохондриями и НАДФН-оксидазами. В физиологических условиях Nrf2 влияет на мембранный потенциал МХ, окисление жирных кислот и доступность субстратов (НАДН, ФАДН₂ и сукцината) для дыхательной цепи МХ и синтеза АТФ. В условиях стресса или стимуляции факторами роста активация Nrf2 влияет на увеличенное образование радикалов кислорода в МХ через усиление транскрипции белка-разобщителя-3, а также воздействия на биогеenez МХ благодаря увеличению уровней ядерного дыхательного фактора-1 и коактиватора 1 α рецептора- γ активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ), а также усиления синтеза пуриновых нуклеотидов. Фармакологические активаторы Nrf2, например изотиоцианат сульфорофана (isothiocyanate sulforaphane), ингибирует оксидант-зависимое открывание mPTP и тем самым предупреждает набухание и разрушение МХ [29], а также последующую гибель клетки. Важно отметить, что по существу Nrf2 выступает в качестве сенсора оксидативного стресса в клетке. Таким образом, фактор Nrf2 ответственен за поддержание неизменности структуры и сохранение функциональной активности МХ, а его активация имеет особо важное значение для сохранения жизнедеятельности клетки при наличии стрессов.

Механизм активации Nrf2

В физиологических условиях Nrf2 находится в цитоплазме клеток в неактивном состоянии благодаря образованию комплекса с его ингибитором – белком Keap-1 (Kelch like-ECH-associated protein 1 – Keap1). Такой комплекс подвергается воздействию фермента E3-лигазы, которая катализирует присоединение нескольких молекул низкомолекулярного белка убиквитина к Nrf2. В результате подобной структурной модификации, комплекс Keap-1-Nrf2 поступает на протеасому и разрушается. Nrf2 относится к короткоживущим белкам с временем жизни около 40 мин. При оксидативном стрессе тиолы цистеинов ингибиторного белка Keap-1 подвергаются окислению, что подавляет присоединение молекул убиквитина и блокирует разрушение Nrf2. Другой путь активации Nrf2 связан с его фосфорилированием по остаткам

серина и/или тирозина, что также вызывает диссоциацию комплекса Keap-1-Nrf2. Освободившийся Nrf2 образует гетеродимерный комплекс с белком Maf, который действует на регуляторную часть различных генов, кодирующих разнообразные антиоксидантные белки, тиоловые молекулы и другие протективные агенты, в т. ч. ферменты первой линии антиоксидантной защиты [30, 31].

ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ L-КАРНИТИНА, СВЯЗАННЫЕ С АКТИВНОСТЬЮ ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ

Установлено, что основные протективные эффекты LC и ацетил-LC (ALC) связаны с сохранением и увеличением активности антиоксидантных ферментов и образованием восстановленного глутатиона (GSH) в тканях, подвергшихся оксидативному стрессу. В условиях *in vitro* на изолированных клетках ALC (30–100 мкМ) индуцировал активацию фактора транскрипции гем оксигеназы (HO-1) дозо- и время-зависимым образом, и такое воздействие сопровождалось увеличением экспрессии белка теплового шока-60 (HSP60), а также увеличивало выраженным образом экспрессию Nrf2 и его активацию, после которой он подвергался переносу в ядро клеток. Культивирование адипоцитов в присутствии LC и/или ALC (0,1; 1 и 10 мкМ в течение 24 ч) также характеризовалось увеличением экспрессии и активности Nrf2 (29). ALC вызывал увеличение экспрессии Nrf2 в ядрах клеток крыс, что сопровождалось снижением уровня этого фактора транскрипции в цитозоле. Более того, ALC увеличивал биогеenez МХ в результате действия на ядерный фактор дыхания-1. Образование этого фактора регулируется сочетанным влиянием внеклеточных киназ (ERK) и Nrf2. LC достоверно защищал клетки от повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией, что происходило на фоне увеличения уровня фактора транскрипции HO-1, индуцированного активацией сигнального пути с участием Nrf-2 [32]. Под влиянием LC и его производных наблюдалось изменение образования и активности других факторов транскрипции, включая NF- κ B и PPARs [33].

Вследствие взаимодействия одного типа ядерных рецепторов с определенными группами генов увеличение экспрессии таких генов изменяет, стимулирует или подавляет активность других групп генов

Таким образом, экспериментальные данные, полученные на клетках различных тканей и органов, свидетельствуют о том, что LC и его производные влияют на экспрессию и активность не только фактора транскрипции Nrf2, но и других факторов транскрипции, в т. ч. NF- κ B и PPARs [29].

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ PPARS

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs), – группа ядерных рецепторов, состоящая из

трех белков: PPAR α , PPAR γ , PPAR δ/β . Все эти рецепторы селективно активируются лигандами и являются факторами транскрипции, ответственными за экспрессию определенных групп генов в результате связывания PPAR с ядерным рецептором ретиноевой кислоты (X), с последующим взаимодействием такого гетеродимера с регуляторной частью разных генов. Эти рецепторы и гены контролируют деление и дифференцировку клеток, а также активацию апоптоза. Помимо этого, PPARs участвуют в активации генов, продукты которых связаны с метаболизмом липидов и углеводов, а также с энергетическим обменом [34]. Например, PPAR γ ответственен за обмен липидов, а PPAR α контролирует метаболизм ЖК в МХ кардиомиоцитов. Изменение активности этих рецепторов происходит не только под влиянием лигандов, но и в результате фосфорилирования их структур [34].

Подавление апоптоза клеток разных видов под влиянием LC обусловлено увеличением активности PPAR α более чем в 5 раз. Показано, что LC предупреждает апоптоз, индуцированный разными агентами, вследствие активации PPAR α

Таким образом, факторы транскрипции PPARs отличаются по структуре, распределению по органам и тканям, видам активности контролируемых ими генов и физиологическим ответам.

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ

На моделях лабораторных животных показано, что PPAR α регулирует трансмембранный транспорт и биосинтез LC в результате влияния на синтез мембранных молекул-переносчиков и ферменты синтеза [6]. В то же время молекулярные механизмы действия LC, включая антиоксидантную активность, также связаны с влиянием на PPARs: содержание PPAR α в ядре клеток-мишеней возрастает после воздействия LC [35].

Подавление апоптоза клеток разных видов под влиянием LC обусловлено увеличением активности PPAR α более чем в 5 раз. Показано, что LC предупреждает апоптоз, индуцированный разными агентами, вследствие активации PPAR α [36]. Помимо этого, LC регулирует метаболизм кардиомиоцитов вследствие усиления экспрессии PPAR α при алкогольной кардиомиопатии. Уменьшение уровня PPAR α наблюдалось при гипертензии у крыс, обусловленной падением уровня NO в сосудах почек. Введение LC увеличивало содержание белка PPAR α , возрастал уровень оксида азота и снижалось артериальное давление [37]. Защитный эффект LC носит комплексный характер и связан с увеличением содержания и активности антиоксидантных ферментов и эндотелиальной NOS, а также подавлением образования радикалов кислорода, генерируемых НАДФН-оксидазой, стимулированной AngII.

LC, ВОСПАЛЕНИЕ И NF- κ B

LC не только обладает антирадикальной, но и противовоспалительной активностью при различных патологических состояниях. Этот вид активности LC связан с его влиянием на функциональную активность провоспалительных клеток, важным этапом активации которых выступает стимуляция образования индуцибельной NOS (iNOS) – провоспалительного фермента, генерирующего большие количества радикалов NO, оказывающих цитотоксическое действие на чужеродные и собственные клетки человека.

В опытах *in vitro* на перевиваемых макрофагах линии RAW 264-7, стимулированных одним из наиболее сильных индукторов iNOS, – липополисахаридным эндотоксином грамотрицательных бактерий (LPS), было изучено влияние LC на образование NO и активность фактора транскрипции NF- κ B, контролирующего ген iNOS. Было показано, что LC концентрационно-зависимым образом подавлял образование NO, снижал экспрессию белка iNOS и тормозил активность NF- κ B. Ингибиторное влияние LC на образование белка iNOS происходило на уровне его транскрипции [37]. Кроме того, LC достоверно снижал экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 и увеличивал экспрессию защитного белка PPAR α , а также блокировал развитие апоптоза по этому механизму [38]. Эти результаты свидетельствуют о тесной связи противовоспалительного действия LC с его способностью изменять активность факторов транскрипции NF- κ B и PPARs.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе рассмотрения приведенных результатов и публикаций можно заключить, что в основе цитопротективных эффектов LC лежит сложный комплекс процессов, связанных со снижением уровня АФК в экстремальных состояниях клеток, который обусловлен системным увеличением антиоксидантной защиты, осуществляемой на разных уровнях, по разным механизмам. LC является прямым и опосредованным антиоксидантом, увеличивает экспрессию, синтез и активность антиоксидантных ферментов, а также протективных агентов (GSH, сиртуины, HSPs и др.). Подавляет активность ферментов, образующих АФК, в результате связывания металлов с переменной валентностью (Fe^{2+} , Cu^{2+})

в их активных центрах. Прерывает и предупреждает образование АФК в цепных реакциях, выступая в качестве ловушек начальных радикалов. LC разлагает пероксиды и превращает их в неактивные, нетоксические продукты. Участвует в репарации и восстановлении поврежденных макромолекул и тем самым сохраняет жизнеспособность клеток в условиях оксидативного стресса. Центральным механизмом действия LC является его влияние на клеточную редокс-сигнализацию и совокупность факторов транскрипции генов, контролирующих антиоксидантные и противовоспалительные процессы, снижение активности которых спасает клетки сердечно-сосудистой системы от повреждений и гибели, вызываемой различными видами стрессов, включая оксидантный стресс.



ЛИТЕРАТУРА

- Lohninger A, Pittner G, Pittner F. L-Carnitine: New Aspects of a Known Compound – A Brief Survey. *Monatsh. Chem.*, 2005; 136(8): 1255-1268.
- Surai PF. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications. *EC Veterinary Science*, 2015; 2(1): 66-84.
- Ye J, Li J, Yu Y, Wei Q, Deng W, Yu L. L-carnitine attenuates oxidant injury in HK-2 cells via ROS-mitochondria pathway. *Regulatory Peptides*, 2010, 161(1-3): 58-66.
- Tebay LE, Robertson H, Durant ST, Vitale ST, Penning TR, Dinkova-Kostova AT, Haye JD. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 88: 108-146.
- Seim H, Eichler K, Kleber H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine. In: Kramer K, Hoppe P, Packer L, eds. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001: 217-256.
- Todesco L, Bur D, Brooks H, Török M, Landmann L, Stieger B, Krähenbühl S. Pharmacological manipulation of L-carnitine transport into L6 cells with stable overexpression of human OCTN2. *Cell Mol Life Sci*, 2008 May, 65(10): 1596-608.
- Sharma Sh, Black StM. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech.*, 2009, 6(1-4): e31-e39.
- Wanders RJA, Ruiten JPN, Jlst LI, Waterham HR, Houten SM. The enzymology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its application to follow-up analysis of positive neonatal screening results. *J Inherit Metab Dis.*, 2010 Oct, 33(5): 479-494.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2006, 5(2): 112-123. / Astashkin E.I., Glezer M.G. Pharmacological regulation of energetic substrate exchanges in cardiomyocytes at ischemia-related pathological states. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2006, 5(2): 112-123.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2012, 6(2): 58-65. / Astashkin E.I. Glezer M.G. Role of L-carnitine in energetic exchange of cardiomyocytes and therapy of cardiovascular system diseases. *Kardiologia i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2012, 6(2): 58-65.
- West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, 11: 389-402.
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxid. Redox Signal.*, 2014, 20: 1126-1167.
- Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova EA, Packer L. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: The possible role of iron chelation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1992 August, 296(2): 394-401.
- Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 54(20): 1891-8198.
- Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci.*, 2006 Jan 18, 78(8): 803-811.
- Solarska K, Lewińska A, Karowicz-Bilińska A, Bartosz Gr. The antioxidant properties of carnitine in vitro. *Cell and Molecular Biology Letters*, 2010, 15(1): 90-97.
- Kolodziejczyk J, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition*, 2011, 27(6): 693-699.
- Vanella A, Russo A, Acquaviva R, Campis A, Di Giacomo C, Sorrenti V, Barcellona ML. L-Propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biology and Toxicology*, April 2000, 16(20): 99-104.
- Kiley PJ, Storz G. Exploiting thiol modifications. *PLoS Biol*, 2004, 2: e400.
- Wood ZA, Poole LB, and Karplus PA. Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling. *Science*, 2003, 300: 650-653.
- Rhee S. Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science*, 2006, 312: 1882-1883.
- Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J. Cell Biol.*, 2011, 194: 7-15.
- Finkel T. From sulfenylation to sulphylation: what a thiolate needs to tolerate. *Sci. Signal*, 2012, 5(215): pe10.
- Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, 2014 May 19, 24: R453-R462.
- Galli S, Antico Arciuch VG, Poderoso C, Converso DP, Zhou Q, de Kier Joffe EB, Cadenas E, Boczkowski J, Carreras MC, Poderoso JJ. Tumor cell phenotype is sustained by selective MAPK oxidation in mitochondria. *PLoS One*, 2008, 3: e2379.
- Lee YJ, Cho HN, Soh JW, Jhon GJ, Cho CK, Chung HY, Bae S, Lee SJ, Lee YS. Oxidative stress induced apoptosis is mediated by ERK1/2 phosphorylation. *Exp Cell Res.*, 2003, 291: 251-266.
- Corcoran A, Cotter TG. Redox regulation of protein kinases. *FEBS J.*, 2013 May, 280(9): 1944-1965.
- Dinkova-Kostova AT, Abramov AY. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic Biol Med.*, 2015 Nov, 88(Pt B): 179-88.
- Surai PF. Carnitine Enigma: From Antioxidant Action to Vitagene Regulation. Part 2. Transcription Factors and Practical Applications. *Veterinary Science*, 2015 November, 3(2): 17.
- Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen A-L. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biology*, 2013, 1(1): 45-49.
- Uesugi Sh, Muroi M, Kondoh Y, Shiono Y, Osada H, Kimura K. Allantopyrone A activates Keap1-Nrf2 pathway and protects PC12 cells from oxidative stress-induced cell death *The Journal of Antibiotics*, 2016 August 10. doi:10.1038/ja.2016.99.
- Kui L, Jian-gang G, Yan-bo S, Si-chuan H. The antioxidation of L-carnitine on renal ischemia-reperfusion injury and its underlying mechanism. *J Modern Urology*, 2012, 3: R965.
- Buelna-Chontal M, Zazueta C. Redox activation of Nrf2 & NF-κB: a double end sword? *Cell Signal*, 2013, 25: 2548-2557.
- Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.*, 2002, 53: 409-435.
- Kienesberger K, Pordes AG, Volk TG, Hofbauer R. PPAR-α agonist fenofibrate are involved in the regulation of carnitine Acetyltransferase (CrAT) mRNA levels in murine liver cells. *BMC Genomics*, 2014, 15: 514.
- Sue YM, Chou HC, Chang CC, Yang NJ, Chou Y et al. L-carnitine protects against carboplatin-mediated renal injury: AMPK and PPAR-α dependent inactivation of NF-AT. *PLoS One*, 2014, 9: e104079.
- Koc A, Ozkan T, Karabay AZ, Sunguroglu A, Aktan F. Effect of L-carnitine on the synthesis of nitric oxide in RAW 264-7 murine macrophage cell line. *Cell Biochem Funct.*, 2011 Dec, 29(8): 679-85.
- Jing L, Zhou LJ, Li WM, Zhang FM, Yuan L et al. Carnitine regulates myocardial metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α (PPARα) in alcoholic cardiomyopathy. *Med Sci Monit.*, 2011, 17: BR1-BR9.

УДК 615.2:616.831

КАРНИТИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

С. В. Лобзин, В. И. Головкин, Л. О. Попова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

CARNITINE AND ITS DERIVATIVES IN CEREBROVASCULAR DISEASES

S. V. Lobzin, V. I. Golovkin, L. O. Popova

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© С. В. Лобзин, В. И. Головкин, Л. О. Попова, 2013 г.

Анализируются возможности применения левокарнитина и его производного ацетилкарнитина в качестве нейротрофических, кардиотрофических и антигипоксических средств при цереброваскулярных заболеваниях и некоторых других неврологических расстройствах.

Ключевые слова: левокарнитин, ацетилкарнитин, цереброваскулярные заболевания

The possibilities of levocarnitine and its derivative acetylcarnitine as neurotrophic and cardiotropic antihypoxic funds in cerebrovascular diseases and other neurological disorders.

Keywords: levocarnitine, acetylcarnitine, cerebrovascular disease

Введение. Проблема острых нарушений коронарного и церебрального кровообращения в настоящее время остается главной для здравоохранения всех стран и народов. Цереброваскулярные заболевания находятся на втором месте по смертности от всех болезней системы кровообращения и являются первой причиной инвалидности населения [1]. После острого коронарного синдрома весьма вероятны следующие осложнения: нестабильная стенокардия с болями в груди или безболевая ишемия, нарушение сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и развивающиеся на этом фоне гемогипоперфузии головного мозга кардиогенные нарушения мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия). Любая форма аритмии, экстрасистолии, ангиоспазм, застой в малом круге кровообращения истощают запасы такой аминокислоты, как карнитин, предназначенной для повышения бета-окисления жиров, 2/3 из которых идут на обеспечение сердца энергией. 2 г левокарнитина в сутки в течение месяца постинфарктной реабилитации вдвое сокращают вышеперечисленные осложнения постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и предупреждают кардиомиопатию. 900 мг этого же препарата в сутки существенно улучшают состояние больных ХСН [2, 3]. Назначение 1500 мг ацетил-L-карнитина в течение 9–12 мес после инсульта в каротидном бассейне с гемиплегией предупреждает повторное нарушение мозгового

кровообращения и улучшает двигательные функции больных [4].

История вопроса. Аминокислота карнитин (биологически активной является ее левовращающая форма) синтезируется организмом взрослых из пищи, преимущественно из говядины, в достаточном количестве до 40-летнего возраста. По мере дальнейшего старения происходит снижение синтеза карнитина, а с ним уменьшается и метаболизм глутатиона, убихинона и мелатонина и, следовательно, появляются бессонница, повышенная утомляемость, частые воспалительные заболевания и дряблость мышц. Карнитин был обнаружен в мышечной ткани более 100 лет назад В. С. Гулевицем и Р. Кримбергом (1905). В 1927 г. была установлена его химическая структура. В 1958 г. И. Фритц установил, что L-карнитин повышает скорость расщепления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях с образованием ацетилкоэнзима А, участвующего в обмене АТФ. С этой фундаментальной работы начались исследования, позволившие в конце концов назвать карнитин сжигателем жира. Для клинической практики важно то, что карнитин способствует устранению самой разрушительной дислипидемии — сочетания высокой концентрации триглицеридов (ТГ) с низким уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [5]. Роль карнитина в энергетическом обмене оказалась более интересной: карнитин не только ускоряет окисление жиров с образованием АТФ, но и повышает уровень ферментации угле-

водов (крахмала и сахаров), а также помогает печени накапливать глюкозу в форме гликогена, который вступает в работу при повышенной физической нагрузке или истощающих заболеваниях. С помощью приема 2 г карнитина ежедневно бегуны-стайеры улучшали спортивные показатели на 6%, что достаточно было для превращения участника соревнований в чемпиона [6]. Работа А. Френкеля о необходимости карнитина для роста экспериментальных животных (1952) имела многочисленные продолжения, которые позволили провозгласить карнитин незаменимой аминокислотой если не для взрослых, то для маленьких детей, особенно находящихся на искусственном вскармливании. Были даже предложения назвать карнитин «витамином Вэби (Vb)» [7].

Еще большим энергизатором, чем карнитин, являются его ацильные производные, в частности ацетил-L-карнитин (АЛК), который без дополнительной траты организмом энергии способствует проникновению остатков жирных кислот из цитоплазмы митохондрий в их матрикс [8]. Обладая структурным сходством с ацетилхолином, АЛК восстанавливает умственную активность, улучшает настроение депрессивных больных, замедляет старение мозга по наблюдению за скоростью апоптоза и за состоянием больных болезнью Альцгеймера [9]. Кроме того, в эксперименте на крысах показана редукция накопления липофусцина (маркера старения клеток) в мозге при длительном использовании АЛК [10].

За последние 10 лет накоплены факты и о других разнообразных эффектах карнитина, которые не могут быть объяснены только его влиянием на энергетический обмен. Так, установлена способность карнитина защищать клетку от действия свободно-радикального окисления и оксидативного стресса [11]. Оказалось также, что карнитин предотвращает повреждающее действие такого мощного нейротоксина, как МФТП (1-метил-2-фенил-пиридин, или 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). МФТП содержится в растениях, употребляемых в пищу аборигенами острова Гуам, где распространено заболевание «паркинсонизм + деменция», или болезнь острова Гуам [12]. Разумеется, это вызвало интерес исследователей болезни Паркинсона [13]. Имеются также отдельные работы по использованию АЛК при мозаичном синдроме Дауна [14] и гередитарной мозжечковой атаксии [15]. Но все же наиболее яркими и значимыми представляются результаты использования карнитина и его производных в клинической практике кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний.

Острый кардиocereбральный синдром. Известно, что сердечно-сосудистыми факторами ишемии мозга являются артериальная гипертензия (АГ), острый коронарный синдром (ОКС), мер-

цательная аритмия (МА) и гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖ).

Одно из интереснейших исследований по применению L-карнитина в лечебной практике было проведено в Италии Дж. Тарантини с соавт. в 1997–2002 гг. [16]. Всего в это исследование было включено 2330 больных (1168 в группе карнитина и 1162 в группе плацебо). Изучалась смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в течение 5 дней и развитие сердечной недостаточности и летального исхода в течение 6 мес постинфарктного периода. Карнитин вводили внутривенно в дозе 9 г/сут в первые 5 дней ОИМ и далее per os по 4 г/сут 6 мес подряд. Параллельно у 77,4% больных выполнен тромболизис, 79% получали ингибиторы АПФ и 68% — бета-адреноблокаторы. Установлено достоверное снижение 5-дневной смертности от ОИМ в группе карнитина на 39%. При дифференцированной оценке эффективности терапии карнитинном обнаружено более благоприятное (на 14%) действие карнитина при сердечной недостаточности 1-го класса (по Killip), чем у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2–4-го класса. Кумулятивная 6-месячная частота смертности в группе карнитина была ниже на 12%, чем в группе плацебо. В заключение были сделаны стратегические рекомендации:

1. Сокращение сроков от ишемии до реваскуляризации (менее 5 часов).
2. Протекция ишемизированной ткани до момента реперфузии.
3. Предупреждение «роскошной» реперфузии, то есть феномена обкрадывания.

Метаболический эффект карнитина связали с уменьшением токсичности свободных жирных кислот, плазменный уровень которых увеличивается при ишемических поражениях тканей.

Ранее той же группой авторов [17] проведено эхокардиографическое исследование влияния карнитина на ремоделирование левого желудочка сердца после ОИМ. Оказалось, что карнитин оказывает значительное восстанавливающее действие на функцию и структуру ЛЖ в течение 12 мес после ОИМ: отсутствие значительного расширения ЛЖ позволяет говорить о профилактике аневризмы миокарда.

Для неврологов классическим примером острого кардиocereбрального синдрома является кардиоэмболический инсульт с инфарктом мозга или, в более легкой форме, транзиторная кардиогенная ишемия. Центральным местом терапии таких состояний является кардио- и нейропротекция.

Экспериментально доказанными и физиологически обоснованными нейропротективными свойствами обладает левокарнитин и его производные:

- 1) препятствие развитию апоптоза [18];
- 2) антиоксидантная активность [19];
- 3) уменьшение уровня лактата в очаге ишемии [20].

В 2011 г. в Москве проведено специальное исследование для определения дозы и эффективности применения левокарнитина («Элькар») у больных с каротидным инсультом (N = 40 чел.) [21]. Диагноз субтипов инсульта устанавливался на основании данных МРТ, УЗДГ и ЭКГ согласно критериям TOAST. Динамика состояния больных отслеживалась по шкале тяжести инсульта (NIHSS) и индексу Бартелл. Элькар вводился внутривенно в первые 10 дней от возникновения инсульта в дозах 1 или 3 г и далее перорально до выписки больного из стационара.

Динамика неврологического статуса в баллах по NIHSS через 3 недели лечения в контрольной группе была незначительной: от 12,3 (4,9) до 10,8 (4,6), в группе получающих элькар положительно достоверной: от 10,4 (4,6) до 5,8 (3,8). Индекс повседневной двигательной активности Бартелл также различался в пользу эффективности элькара: 45,5 (33,1) балла в контрольной группе больных и 67,7 (31,4) балла в группе получающих элькар. Любопытно, что дозозависимой разницы в группах получающих элькар не выявлено. Интересным результатом исследования для понимания патогенеза кардиоцеребрального синдрома оказалось различие в степени восстановления двигательных функций у больных с кардиоэмболическим (КЭ) и атеротромботическим (АТ) подтипами ишемического инсульта. Так, по NIHSS, при АТ на 21-е сутки лечения различия в контрольной и опытной группах составляли 10,2 и 6,8 балла, а при КЭ — 10,8 и 4,1 балла соответственно. По индексу Бартелл аналогично: 40,0 и 60,0, и 55,0 и 90,0.

Авторы объясняют это выраженным кардиопротекторным действием левокарнитина. Элькар способствует поддержанию адекватной системной гемодинамики, что, в свою очередь, способствует сохранению жизнеспособности клеток пещеры.

Хронический кардиоцеребральный синдром. Хронический кардиоцеребральный синдром для невролога представлен так называемой дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), мультифокальной энцефалопатией, диабетической энцефалопатией с последствиями лакунарных инсультов при наличии у пациента проблем ПИКС, МА, кардиомиопатии с зонами гипокинезии на ЭКГ. Имеются работы, доказывающие эффективность левокарнитина при ДЭ и последствиях лакунарных инфарктов у пациентов с СД 2-го типа. Уменьшались такие проявления ДЭ, как когнитивно-мнестические нарушения (КМН): улучшались память, конкретное и абстрактное мышление. При диабетической энцефалопатии наблюдалось уменьшение гипергликемии, появлялась возможность уменьшить дозу гипогликемических лекарств, что авторы связывают с ингибированием перекисного окисления липидов [22].

Дисциркуляторная энцефалопатия проявляется прогрессирующими многоочаговыми расстройствами функций головного мозга сосудистого генеза с клинической симптоматикой в виде острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) или субклинически в форме рассеянной неврологической симптоматики, так или иначе ограничивающих двигательные функции пострадавших. Проявлениями ДЭ могут являться когнитивно-мнестические нарушения (КМН), которые наблюдаются у 83,9% людей старше 60 лет [23–25]. Патогенетическим фактором ДЭ является сердечная недостаточность, приводящая к ограничению гемоперфузии головного мозга. Кардиальным маркером снижения дилатационного потенциала церебральных сосудов считается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). При фибрилляции предсердий (ФП) добавляется еще один фактор повреждения мозга — это тромбоемболия.

Нами у 40 мужчин (открытое когортное проспективное исследование) старческого возраста, страдающих ДЭ с хроническим кардиоцеребральным синдромом, проведено лечение с использованием внутривенного введения отечественного препарата левокарнитина («Элькар») по 1 г/сут в течение 14 дней пребывания в стационаре. До и после лечения проведены психологическое тестирование для диагностики когнитивных нарушений (МиниКог, тест с таблицами Шульте) и физическая нагрузочная проба с 6-минутной ходьбой для оценки функции кардиореспираторной системы. Получены достоверные различия в пользу применения левокарнитина сравнительно с обычным лечением (группа сравнения — 20 больных мужчин того же возраста с ДЭ 1-й и 2-й стадий) сосудорасширяющими и ноотропными препаратами [26]. При анализе индивидуальных показателей замечено, что первые проявления действия левокарнитина регистрировались уже через 2–3 дня терапии в форме положительного эмоционального реагирования на улучшение проводимых тестов. Через 10 дней увеличение прохождения дистанции (показатель прироста) в опытной группе составил 132,05%, а в контрольной — 6,63%. Двигательные возможности увеличивались вместе с улучшением переносимости физической нагрузки ходьбой по показателям состояния кардиореспираторной системы (АД, ЧСС, одышка по Боргу). При оценке работоспособности по Шульте в опытной группе отмечено ее статистическое увеличение с $7,1 \pm 3,5$ до $10,5 \pm 4,5$ ($p < 0,05$). В контрольной группе увеличения работоспособности не наблюдалось: $4,3 \pm 2,0$ и $4,9 \pm 2,0$. Тест рисования часов в опытной группе выполняли на 10 баллов 20% человек до лечения и 50% — после. Количество баллов увеличилось в среднем с 6 до 8. В контрольной группе такие же показатели были соответственно у 15 и 20% и увеличение баллов про-

изошло с 4 до 6. Если запоминание слов в тесте МиниКог было удовлетворительным у всех пациентов до и после лечения, то отсроченное их воспроизведение в опытной группе улучшилось у всех пациентов, а в контрольной — только в половине случаев, при этом все слова в контрольной группе вспоминали только 10% испытуемых, а в опытной группе — 80%.

Интересны и другие исследования по улучшению когнитивно-мнестических возможностей в клинике и эксперименте. Исходя из имеющихся данных об участии метаболита карнитина АЛК в синтезе ацетилхолина в головном мозге, полученных чешскими коллегами [27], в США был выполнен ряд работ по применению АЛК при болезни Альцгеймера (БА) в свете гипотезы о ключевой роли бета-амилоидного пептида (БАП) в развитии дегенеративных заболеваний [28], изучено значение ростовых факторов в сдерживании деменции, определена роль нейротрансмиттеров в коррекции гиперактивного синдрома у мальчиков с генетической рестрикцией (fragile-X syndrome).

Получены предварительные результаты, указывающие на повышение альфа-секретазной активности и, следовательно, снижение уровня БАП. На животной модели токсической деменции эффект карнитина был похож на эффект ростового фактора BDNF [29]. У детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью с исходным коэффициентом умственного развития ниже 50 через год применения АЛК отмечены снижение агрессивности, повышение психосоциальной адапта-

ции и коэффициента умственного развития без использования токсических психостимуляторов типа риталина [30].

Заключение. Системное влияние левокарнитина на основные клинические проявления хронического кардиоцеребрального синдрома основано на нейродинамических процессах, обеспечивающих когнитивную функцию (активация, переключаемость, устойчивость к интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам). Повышение переносимости физической нагрузки (ходьбы) происходит как в условиях стабилизации гемодинамических показателей (улучшение метаболизма миокарда), так и в результате улучшения корковой регуляции сложных двигательных актов (нейропротективное действие) в условиях ингибции анаэробного гликолиза [20].

Учитывая то, что многие авторы считают сомнительной целесообразность широкого применения антикоагулянтов и сосудорасширяющих средств у гериатрических пациентов в связи с феноменами вне- и внутримозгового обкрадывания и частыми геморрагическими осложнениями, основными направлениями ведения таких больных должны являться нормализация сердечно-сосудистой деятельности, метаболизма миокардиоцитов, нейропротекция на основе современных антиоксидантов, антигипоксантов и ноотропов [31]. В связи с вышеизложенным актуальным является развитие метабологии цереброваскулярных заболеваний энергетического и окислительного направления.

Литература

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Ж. неврол. и психиатр. — 2007. — № 4. — С. 4–10.
2. Singh R. B., Niaz M. A., Agarwal P., Beegum R., Rastogi S. S., Sachan D. S. A randomized, double blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction // Postgrad. Med. J. — 1996. — Vol. 72. — P. 45–50.
3. Kobayashi A., Masumura Y., Yamazaki N. L-carnitine treatment for congestive heart failure — experimental and clinical study // Japan Circ. J. — 1992. — Vol. 56. — P. 86–94.
4. Patti F., Marano P., Cappello S. Effects of L-Acetylcarnitine on functional recovery of hemiplegic patients // Clin. Trials J. — 1988. — Vol. 25 (suppl. 1). — P. 87–101.
5. Regitz V. et al. Defective Myocardial Carnitine Metabolism in Congestive Heart Failure Secondary to Dilated Cardiomyopathy and to Coronary Hypertensive and Valvular Heart Diseases // Am. J. Cardiol. — 1990. — Vol. 65. — P. 755–60.
6. Giamberardino M. A., Dragani L., Valente R. et al Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort // International Journal of Sports Medicine. — 1996. — Vol. 17. — P. 320–324.
7. Аткинс Р. Природная альтернатива лекарствам при лечении и профилактике болезней: Пер. с англ. — М.: Рипол классик, 1999. — 480 с.
8. Bremer J. Carnitin-metabolism and function // Physiol. Rev. — 1983. — Vol. 63. — P. 1420–1480.
9. Pettegrew J. W., Levine J., McClure R. J. Acetyl-L-carnitine: physical, chemical, metabolic and therapeutic properties — relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression // Molecular Psychiatry. — 2000. — Vol. 5. — P. 616–632.

Статьи на правах рекламы

10. *Amenta F., Ferrante F., Lucreziotti R.* Reduced lipofuscin accumulation in senescent rat by long-term acetyl-L-carnitine treatment // Arch. Gerontol. Geriatr. — 1989. — Vol. 9. — P. 147–153.
11. *Binienda Z.* Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction // Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol. 993. — P. 289–295.
12. *Wang C., Sadovova N., Ali H.* L-carnitine protects neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal apoptosis in rat forebrain culture // Neuroscience. — 2007. — Vol. 144 (1). — P. 46–55.
13. *Bodis-Wollner I., Chung E., Ghilardi M. F. et al.* Acetyl-levo-carnitine protects against MPTP-induced parkinsonism in primates // J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect. — 1991. — Vol. 3 (1). — P. 63–72.
14. *De Falco F. A., D'Angelo E., Grimaldi G.* Effect of the chronic treatment with L-acetylcarnitine in Down's syndrome // Clin. Ter. — 1994. — Vol. 144 (2). — P. 123–7.
15. *Sorbi S., Forleo P., Fani C., Piacentini S.* Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with L-acetylcarnitine in patients with degenerative cerebellar ataxia // Clin. Neuro-pharmacol. — 2000. — Vol. 23 (2). — P. 114–118.
16. *Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P., Boni L., Rizzon P., Illiceto S.* Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial // Cardiology. — 2006. — Vol. 106. — № 4. — P. 215–223 (цит. по Рос. кард. ж. — 2011. — № 4. — С. 77–84).
17. *Illiceto S., Scrutinio D., Bruzzi P.* Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata-infarcto miocardico (CEDIM) // Trial JACC. — 1995. — Vol. 26 (2). — P. 969–78.
18. *Konyavko M., Adachi S.* Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 478. — P. 19–25.
19. *Гусев Е. И., Кузин В. М., Колесникова Т. Н. и соавт.* Карнитин — ведущий фактор регенерации нервной ткани // Мед. информ. вестник. — 1999 (февраль). — С. 11–23.
20. *Rosenthal R. E., Williams R., Bogaert Y. E. et al.* Prevention of postischemic canine neurological injury through potentiation of brain energy metabolism by acetyl-L-carnitine // Stroke. — 1992. — Vol. 23. — P. 1312–1317.
21. *Бодыхов М. К., Стаховская Л. В., Салимов К. А., Сун Чер И.* Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе // РМЖ. Неврология. Психиатрия. — 2011. — № 9. — С. 588–590.
22. *Суслина Э. А., Федорова Т. Н., Максимова М. Ю., Ким Е. К.* Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Эксп. клин. фарм. — 2003. — Т. 66. — № 3. — С. 42–47.
23. *Бугрова С. Г.* Умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16 (26). — С. 1726–1731.
24. *Левин О. С.* Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // Cons. Med. — 2009. — № 11 (2). — С. 55–61.
25. *Шнейдер Н. А., Петрова М. М., Еремينا О. И.* Когнитивные нарушения у гипертоников: факторы риска и клиника // Практ. ангиол. — 2007. — № 4. — С. 52–6.
26. *Головкин В. И., Зуев А. А., Привалова М. А., Абакаров Ш. А., Тищенко О. В.* Кардиоцеребральный синдром и его коррекция левокарнитинем: Мат. 10-го Всерос. съезда неврологов, Н. Новгород. — 2012. — С. 50–51.
27. *Svoboda Z., Kvitina J., Herink J. et al.* Galantamine antiacetylcholine sterase activity in rat brain influenced by L-carnitine // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. — 2005. — Vol. 149 (2). — P. 335–337.
28. *Гаврилова С. И.* Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 319 с.
29. *Yanker B. A.* Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease // Neuron. — 1996. — Vol. 16. — P. 921–932.
30. *Верткин А. Л.* L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты // Cons. Med. — 2012. — № 1. — С. 3–6.
31. *Яхно Н. Н., Захаров В. В.* Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений // Рус. мед. журн. — 2006. — № 9. — С. 86–91.

Автор:

Головкин Владимир Иванович — профессор кафедры неврологии имени С. Н. Давиденкова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: golovkin@hotmail.com

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-77-84

Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией

Е.В. Неудахин¹, О.Е. Талицкая²¹ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», Москва, Россия²Филиал ООО «Газпром трансгаз Москва» «Центр диагностики и реабилитации», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье отражено развитие представлений о некоторых аспектах вегетативной дистонии и психосоматической патологии, а также об иерархических взаимоотношениях различных органов и систем организма. Отдельно рассмотрена роль иммунной системы в развитии психосоматических расстройств. Представлены данные об особенностях психоэмоциональных реакций у детей в зависимости от возраста и характера патологических процессов, на фоне которых они развиваются. Подчеркнута адаптивно-компенсаторная роль эмоций. Указано, что важную роль в развитии вегетативной дистонии и связанных с ней психоэмоциональных расстройств играют хронический стресс, нарушения активности ферментных систем. Особое внимание уделено участию карнитина в метаболических процессах организма от зачатия до старости. Представлены убедительные данные многочисленных исследований о высокой эффективности применения энерготропных препаратов (L-карнитин, коэнзим Q10 и др.) при психоэмоциональных расстройствах у детей с вегетативной дистонией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, стресс, вегетативная дистония, нейроиммуноэндокринология, эмоции, энерготропная терапия, L-карнитин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Неудахин Е.В., Талицкая О.Е. Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):77–84. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-77-84.

Energetic therapy for psycho-emotional conditions in children and adolescents with vegetative dystonia

E.V. Neudakhin¹, O.E. Talitskaya²¹V.F. Voino-Yasenetsky Research Practical Center for Children's Specialized Medical Care, Moscow, Russian Federation²Branch of LLC "Gazprom Transgaz Moscow" "Center for Diagnostics & Rehabilitation", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses the evolution of the knowledge on some aspects of vegetative dystonia and psychosomatic conditions as well as the hierarchy of various organs and systems. The role of the immune system in the development of psychosomatic conditions is emphasized. The data on the specifics of psycho-emotional reactions in children depending on age and the type of underlying pathological condition are addressed. Adaptation compensatory role of emotions is highlighted. Chronic stress and impaired activity of enzymes contribute to the development of vegetative dystonia and associated psycho-emotional conditions. Carnitine is involved in metabolic processes from conception to aging. Multiple studies demonstrate high efficacy of energetic preparations (e.g., L-carnitine, coenzyme Q10 etc.) for psycho-emotional conditions in children with vegetative dystonia.

KEYWORDS: children, stress, vegetative dystonia, neuroimmunoendocrinology, emotions, energetic therapy, L-carnitine.

FOR CITATION: Neudakhin E.V., Talitskaya O.E. Energetic therapy for psycho-emotional conditions in children and adolescents with vegetative dystonia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):77–84. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-77-84.

ВВЕДЕНИЕ

Вегетативные нарушения встречаются у детей всех возрастов, даже у новорожденных. Огромная их распространенность связана прежде всего с тем, что у детей, по сравнению со взрослыми, более выражена нестабильность метаболизма головного мозга. В связи с этим у них легко возникают психовегетативные расстройства, характеризующиеся развитием генерализованных реакций, полиморфизмом, яркостью вегетативных проявлений [1–5].

Вегетативная нервная система (ВНС) принимает активное участие как в патогенезе, так и в саногенезе, обуслов-

ливая свое междисциплинарное значение [6]. Основная ее роль — вегетативное обеспечение адаптивно-компенсаторных реакций организма. Однако до настоящего времени в литературе не определено место вегетативных расстройств в ряду патологических состояний (пограничное состояние, синдром, предболезнь, болезнь), не решены вопросы терминологии, этиологии, патогенеза, классификации и лечения. Предложены десятки терминов для обозначения вегетативных расстройств. Некоторые из них закреплены в МКБ-10. Тем не менее вегетативные расстройства нельзя относить к группе болезней, так как нарушения нейровеге-

тативной регуляции, возникающие практически при всех заболеваниях под действием огромного количества повреждающих факторов, являются неспецифическими. Они указывают лишь на отклонение в состоянии здоровья [3].

ИЗМЕНЕНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Кортико-висцеральная теория развития психосоматической патологии, предложенная К.М. Быковым (1952), учитывала взаимодействие лишь психических и соматических нарушений в организме. А.М. Вейн [6], кроме указанных нарушений, предложил учитывать и изменения в вегетативной и эндокринной системах.

Однако в настоящее время проблему психосоматических расстройств уже нельзя рассматривать в отрыве от иммунной системы. За последние 20–30 лет сформировалось новое самостоятельное научное направление — нейроиммуноэндокринология. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия, выполняющие интегративные регулирующие функции, играют важнейшую роль в обеспечении целостности организма [7–9]. По данным Г.Н. Крыжановского и соавт. [7], функциональные изменения, возникающие в нейроиммунорегуляторном аппарате (гипоталамусе, гиппокампе, миндалевидном теле), сопровождаются развитием иммунодефицитных состояний.

В настоящее время иммунная система рассматривается как *специализированный сенсорный орган*, воспринимающий генетически чужеродные белки (антигены), в то время как центральная и периферическая нервная система, ВНС и эндокринные органы на них не реагируют. Информация о чужеродном белке довольно быстро поступает в нервную систему (гипоталамус, лимбическую систему), структуры которой тесно взаимодействуют с эндокринными органами. Передача информации в нервную систему происходит посредством цитокинов и чувствительных к ним нейрональных рецепторов, в результате чего в нейронах образуется с-FOS белок (признак активации нейронов). Цитокины могут проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер. В гипоталамусе под влиянием цитокинов усиливается образование орексинсодержащих нейронов, повышающих его активность, что обуславливает увеличение секреции адренкортикотропного гормона, глюкокортикостероидов.

В последние годы установлены новые функции иммунной системы [8, 9]. Иммуноциты, реагирующие на антигены, продуцируют нейропептиды и гормоны, идентичные гормонам гипофиза. На клетках иммунной и нервной систем имеются рецепторы к цитокинам, гормонам и нейропептидам, благодаря которым осуществляется постоянный диалог между этими и другими регуляторными системами. Основная цель этого диалога — поддержание гомеостаза, энергетическое обеспечение клеток («народной массы») целого организма, в котором перечисленные надклеточные регуляторные системы («чиновники») играют роль обслуживающего клетки персонала.

Таким образом, по нашему мнению [10], психосоматическую патологию следует рассматривать еще и с учетом иммунологических, межклеточных и внутриклеточных метаболических изменений. Основное предназначение всех уровней регуляторных систем — обеспечение нормальной жизнедеятельности организма путем регуляции адаптивных процессов с позиции их альтернативного взаимодействия (рис. 1).

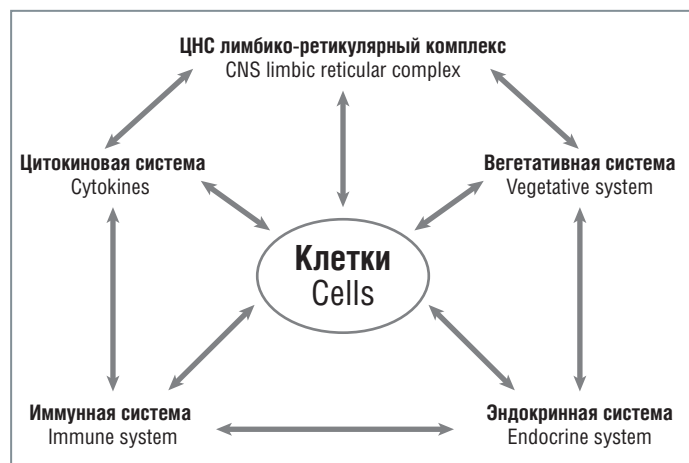


Рис. 1. Регуляция адаптивных процессов с позиции их альтернативного взаимодействия [10]

Fig. 1. Regulation of adaptive process from the viewpoint of their alternative interactions [10]

НЕКОТОРЫЕ СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ

Вегетативная нервная система, взаимосвязанная с психоэмоциональными структурами, эндокринной и иммунной системами, а также с метаболическими процессами в клетках, играет важную роль в реализации адаптационно-компенсаторных реакций в организме. Между состояниями здоровья и болезни находится обширная область пограничных состояний, обеспечивающих поддержание гомеостаза за счет мобилизации вегетативных гомеостатических реакций. Следовательно, вегетативные изменения можно отнести к пограничным преморбидным состояниям. Они генетически запрограммированы, особенно активно проявляются в критические периоды (неонатальный, пубертатный, климактерический). Можно допустить, что вегетативная дистония — это «нормальное патологическое состояние», которое может быть физиологическим (генетически запрограммированным) и относительно патологическим (с отклонениями гомеостаза и клиническими проявлениями). Оно, по сути, является патогенетически детерминированным, а значит — синдромологическим понятием.

В связи с тем что при вегетативных расстройствах нарушается деятельность не только сердечно-сосудистой системы, но и всех органов и систем организма, а также обмен веществ и гомеостаз, в настоящее время следует отказаться от понятий «вегетососудистая дистония» и «нейроциркуляторная дистония». Наиболее правильно отражающим вегетативные расстройства следует считать понятие «*вегетативная дисфункция*». Однако в связи с тем что еще применяются такие термины, как «исходный вегетативный тонус», «симпатикотония», «ваготония», для сохранения преемственности в терминологии приходится использовать термин «вегетативная дистония» [3, 4, 6], а классифицировать это состояние как «*синдром вегетативной дистонии*» (СВД).

Синдром вегетативной дистонии — это патологическое состояние, ассоциированное с нарушением вегетативной регуляции всех органов и систем организма, а также метаболических процессов в результате первично или вторично возникших морфофункциональных изменений в надсегментарном и/или сегментарном отделах ВНС [6, 11]. Такое представление о СВД позволило А.М. Вейну [6] выделить в нем три обобщенных синдрома: 1) психовегетатив-

ный; 2) прогрессирующей периферической вегетативной недостаточности; 3) ангиотрофический.

У детей наиболее часто встречается психовегетативный синдром, который характеризуется сочетанием психоэмоциональных и вегетативных расстройств, междисциплинарной (коморбидной) сущностью, в связи с чем он особенно актуален для педиатров. Это функциональный синдром, так как связан с нарушением вегетативной регуляции. Другие два синдрома ассоциированы с органической патологией периферической (сегментарной) ВНС, поэтому в большей степени находятся в сфере интересов неврологов. Большинство педиатров рассматривают СВД с точки зрения психовегетативного синдрома [3, 11–13], поскольку ведущую роль в развитии СВД играют психоэмоциональные расстройства, ассоциированные с нарушением регуляторной функции надсегментарных структур. Функциональные изменения в области надсегментарных структур, по мнению А.М. Вейна [6], могут привести к формированию генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ). ГПУВ, понятие, предложенное Г.Н. Крыжановским [14], обозначает доминантный очаг, связанный с развитием нейродистрофического процесса, который способствует хронизации психовегетативных расстройств, сохранению преобладания активности одного из отделов (симпатического или парасимпатического) ВНС. При локализации ГПУВ в задних отделах гипоталамуса фиксируется симпатикотония (эрготропная активность), в передних — ваготония (трофотропная активность).

Для СВД характерны выраженные проявления эмоциональных и аффективных нарушений [15]. При этом эмоции всегда имеют вегетативное (соматическое) оформление [16]. Эмоциональные реакции сопровождаются адаптивными изменениями вегетативной регуляции на уровне как надсегментарных, так и сегментарных структур. Физиологическая роль эмоций заключается в их положительном и отрицательном влиянии на функциональное состояние органов и систем организма.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ

Наиболее характерной чертой ребенка является его эмоциональность, которая имеет большое значение для приспособления к окружающим условиям жизни. При выраженных эмоциональных расстройствах возникает стрессовое состояние (психоэмоциональный стресс). Его биологическая роль заключается в мобилизации защитных сил организма. Эмоциональный аппарат ребенка при действии экстремальных факторов одним из первых включается в стрессовую реакцию, так как является аппаратом акцепторного действия [17]. Вслед за этим активируются ВНС и эндокринная система, которые, в свою очередь, регулируют поведенческие акты.

Первым эмоциональным признаком при вегетативных расстройствах у детей, ассоциированным с психоэмоциональным стрессом, является тревога. В данной ситуации тревога — сигнал, свидетельствующий о недостаточном уровне функциональных резервов организма, необходимых для преодоления угрозы здоровью. Тревога, особенно в комбинации со страхом, указывает на значительное напряжение механизмов психической адаптации. При хронизации психоэмоционального стресса тревога сменяется депрессией, происходит нарушение мыслительных функций, ухудшаются память и психическое здоровье, возникают психологические проблемы.

Характер психоэмоциональных расстройств у детей в значительной степени зависит от их возраста. В раннем возрасте эмоции имеют, как правило, приспособительное значение. Ребенок рождается с отрицательной эмоцией неудовлетворения, которая защищает его от развития острой соматической патологии. В дальнейшем (с возрастом) отрицательные эмоции могут приводить к развитию психической напряженности, угрожаемой по формированию хронической психосоматической патологии [16]. Особое влияние психоэмоциональные реакции оказывают на функциональное состояние эндокринных органов, увеличивая или уменьшая продукцию соответствующих гормонов, которые, в свою очередь, влияют на психоэмоциональный статус. По нашим данным [18], у подростков с тяжелым первичным гипогонадизмом и низким содержанием тестостерона развивается выраженная симпатикотония, повышающая уровень ситуативной и личностной тревожности, эмоциональную лабильность. После проведения адекватной заместительной терапии тестостероном в сочетании с двусторонним протезированием тестикул симпатикотония сменяется ваготонией. Одновременно с этим снижается уровень личностной и ситуативной тревожности, наступает эмоциональная уравновешенность с адекватным восприятием внутренней картины болезни и формированием собственной точки зрения. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии тесной связи между уровнем тестостерона, вегетативными и психоэмоциональными показателями. Общие для различных эндокринопатий психовегетативные расстройства, характеризующиеся снижением психической активности и нарушением аффективной сферы, М. Bleuer [19] назвал эндокринным психосиндромом. Следовательно, можно утверждать, что *психоэмоциональная адаптация — это важнейший компонент общего адаптационного синдрома*.

В настоящее время стали больше внимания уделять стрессу, особенно его психоэмоциональному компоненту. В детском возрасте можно выделить множество причин, способных привести к развитию психоэмоционального стресса [10–12, 16, 18, 20]. По мнению Ш. Левис и Ш.К. Левис [21], «быть ребенком — это уже стресс».

Важную роль в организации адаптивных реакций при хроническом стрессе играет нервная система, особенно ее вегетативный отдел. Одной из первых в стрессовый процесс вовлекается эмоциональная сфера. Эмоции принимают активное участие в формировании поведенческого акта, в стимуляции вегетативной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, благодаря чему при стрессе в реализацию адапционно-компенсаторных реакций вовлекаются все иерархические уровни организма (см. рис. 1).

При хроническом стрессе из-за нарушений метаболической, в первую очередь энергетической, адаптации головного мозга, снижается активность фронтальной коры, замедляется логическое мышление, усиливается функционирование лимбической системы, эмоциональных центров, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что обеспечивает выживание организма. Среди психоэмоциональных расстройств наиболее часто встречается тревожность. Она раньше всех возникает в ответ на стресс, фиксируется в основном при энерготропной стадии стресса. При длительном прогрессирующем стрессе, при трансформации энерготропной стадии в трофотропную чаще отмечается депрессия. При этом, как правило, наблюдается ухудшение памяти, что связано с нарушением трофических процессов в гиппокампе [22, 23].

Установлено, что вегетативные нарушения сопровождаются нарушением активности ферментных систем. Митохондриальные ферменты имеют избирательную сигнальную связь с отделами ВНС: фермент сукцинатдегидрогеназа — с симпатическим отделом, α -кетоглутаратдегидрогеназа — с парасимпатическим. Особенно следует подчеркнуть, что ответы митохондриальных ферментов, ответственных за метаболизм и энергетическое обеспечение клеток, опережают физиологические реакции организма [24].

В литературе имеются убедительные данные о корреляционной взаимосвязи активности митохондриальных ферментов со степенью психоэмоциональных расстройств. По данным Е.С. Гнетневой [25], степень тревожности у детей коррелирует с уровнем активности сукцинатдегидрогеназы и симпатического отдела ВНС. Выраженное преобладание тонуса парасимпатического отдела характерно для длительно существующей депрессии [16].

В обзоре, представленном В.С. Сухоруковым [26], упоминается большое количество работ, свидетельствующих о важной роли нарушений энергетического обмена в патогенезе психических заболеваний. Описано повышение плотности белого вещества головного мозга, установленное с помощью магнитно-резонансной томографии. Большое внимание уделено митохондриальной недостаточности при различных психических заболеваниях, ассоциированной с морфологическими изменениями митохондрий, расстройством окислительного фосфорилирования, нарушением экспрессии генов, ответственных за митохондриальные белки.

Таким образом, основным патогенетическим звеном психоэмоциональных расстройств у детей с СВД является митохондриальная недостаточность, ассоциированная с хроническим стрессом, в связи с чем основополагающим методом их лечения должна быть энерготропная терапия. Среди энерготропных препаратов, влияющих на различные механизмы энергетического обмена, в первую очередь на процессы аэробного и анаэробного окисления, многие авторы, в т. ч. педиатры, называют препараты L-карнитина, коэнзима Q10, янтарной кислоты, различные витамины [27–33].

При этом необходимо учитывать, что психоэмоциональные расстройства являются одним из компонентов иерархически многоуровневого комплекса патогенетически значимых изменений в организме, сопровождающихся нарушением функций его органов и систем, развитием в некоторых случаях хронических соматических заболеваний. С этих позиций наиболее обоснованным является применение препаратов L-карнитина. Со времени его открытия в 1905 г. накоплен огромный материал о механизмах его действия и возможностях использования в клинической практике. Остановимся на эффективности L-карнитина, применяемого при психоэмоциональных расстройствах у детей с вегетативной дистонией.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РОЛЬ КАРНИТИНА ОТ ЗАЧАТИЯ ДО СТАРОСТИ

Уже с момента зачатия карнитин принимает участие в обеспечении различных жизненных функций развивающегося организма. В работах В.М. Кузина [34], Л.В. Шалькевич и соавт. [31] представлены убедительные данные о механизмах его участия в этом процессе. При оплодотворении карнитин из сперматозоида проникает в яйцеклетку, где активирует генетические механизмы образования собственного карнитина. В связи с этим начинают функционировать ферментные системы зародыша, проис-

ходит образование новых клеток, обладающих способностью вырабатывать свой карнитин. Эти процессы осуществляются в течение всей жизни. Наиболее активно карнитин синтезируется в структурах с высокой энергетической потребностью. Высокий его уровень зафиксирован в гипоталамусе, мозжечке, коре, спинном мозге [31].

Активированная форма L-карнитина (ацетил-L-карнитин) благодаря присоединению ацетильной группы легко проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает антиоксидантное, нейрозащитное действие, влияет на генетическую экспрессию. Особенно активны эти процессы в пренатальном периоде, когда происходит формирование мозга, миелиновой оболочки [31, 34]. L-карнитин стимулирует нейрогенез, синаптогенез, формирование межнейронных связей, защищает мозг плода от токсических продуктов. По мнению В.М. Кузина [34], особого внимания заслуживает тот факт, что «в начальной стадии развития нервной системы карнитин является единственным нейротрансммитером». Он имеет большое структурное сходство с ацетилхолином и, возможно, благодаря этому участвует в формировании нейротрофических холинергических структур, нервно-мышечной рецепции. Не исключено, что генетически запрограммированная смерть клеток обусловлена прекращением внутриклеточного синтеза карнитина. При его недостатке нарушается синтез фосфолипидов клеточных мембран и других ее органелл, в результате чего усиливаются процессы апоптоза.

Основная функция L-карнитина — биоэнергетическая (энерготропная). Он обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где в цикле Кребса осуществляется их β -окисление с образованием ацетил-КоА. Последний необходим для продукции АТФ, холина и его эфиров, из которых синтезируется ацетилхолин [31, 34–36]. Ацетилхолин, образующийся в синапсах, является медиатором как соматической, так и вегетативной нервной системы. Он повышает чувствительность тканей к инсулину, принимает участие в метаболизме фосфолипидов, замедляет распад белковых и углеводных молекул, что говорит о его трофотропной (анаболической) активности. Следовательно, благодаря перечисленным эффектам L-карнитин обладает как энерготропной, так и трофотропной активностью [12, 26, 29, 30, 37, 38].

Многочисленные исследования свидетельствуют о широком диапазоне метаболических и органопротективных эффектов L-карнитина. Доказано, что L-карнитин может оказывать антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиагрегантное, вазодилатирующее действие и вследствие этого обладает нейропротективным, кардиопротективным, вегетотропным и другими жизненно значимыми эффектами [26, 29, 30, 35, 39–45].

Из лекарственных препаратов L-карнитина в нашей стране наиболее широко используется левокарнитин (Элькар®), разработанный и выпускаемый уже более 20 лет в различных лекарственных формах отечественной компанией ООО «ПИК-ФАРМА». Элькар® назначается в дозе 30–50 мг/кг в сутки в 1–2 приема курсами продолжительностью 1–1,5 мес. с последующим 3-месячным перерывом. Следует учитывать его энерготропные и трофотропные механизмы действия, их циркадный ритм. Детям с избыточной массой тела с целью усиления энерготропного (катаболического) действия принимать Элькар® рекомендуют в первой половине дня, в основном утром, детям с недостаточной массой тела с целью усиления трофотропных (анаболических) процессов — во второй половине дня.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНЕРГОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

В современной литературе имеется достаточное количество работ, в которых освещены вопросы обоснованности и эффективности применения энерготропных препаратов (L-карнитина, коэнзима Q10, витаминов) при вегетативной дистонии у детей [27–29, 35, 46, 47]. Значительно меньше работ, посвященных энерготропной терапии эмоциональных расстройств у детей с СВД, заметно влияющих на качество жизни, несущих большой риск формирования психологических нарушений.

И.Л. Брин и соавт. [27] в своей работе подчеркивают, что у детей со школьной и социальной дезадаптацией, поведенческими отклонениями, связанными с расстройствами эмоционально-волевой сферы, отмечаются «звучание» вегетативного компонента и нарушение энергетического обмена. На фоне лечения левокарнитином у этих детей уменьшаются тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства, депрессивные проявления, психомоторная расторможенность, улучшается социальная и школьная адаптация. По данным электроэнцефалографии, у всех детей нормализуется корковый электрогенез, оптимизируется функциональная активность мозга.

С.О. Ключников и соавт. [28] использовали L-карнитин в сочетании с коэнзимом Q10 для повышения адаптации подростков к стрессовым нагрузкам. Под наблюдением находились 3 группы старшеклассников. В течение месяца дети 1-й группы получали только L-карнитин, дети 2-й группы — L-карнитин и коэнзим Q10, дети 3-й группы — плацебо. После курса лечения у детей 1-й и 2-й групп, по сравнению с детьми 3-й группы, установлено достоверное снижение активности фермента лактатдегидрогеназы, что свидетельствует об улучшении метаболического состояния. При оценке уровня тревожности (по шкале Спилбергер — Ханина) у детей 1-й группы, по сравнению с детьми 3-й группы, отмечалось более выраженное снижение уровня реактивной тревожности, а у детей 2-й группы — и личностной тревожности. По мнению авторов, это позволяет предположить, что коэнзим Q10 значительно усиливает психоэмоциональный эффект L-карнитина.

Т.М. Творогова и соавт. [48] продемонстрировали эффективность энерготропной терапии у детей и подростков с вегетативной дистонией, сопровождающейся неспецифическими изменениями функциональной способности сердца и нарушением психоэмоционального статуса. В сопоставимых по возрасту, полу и характеру вегетативных изменений группах, пациенты которых в течение 4 нед. получали L-карнитин, коэнзим Q10 (в комплексе и по отдельности), в результате лечения отмечена положительная динамика психоэмоционального статуса (нормализация сна, адекватность эмоциональных реакций, отсутствие выраженной утомляемости, повышение устойчивости к интеллектуальным нагрузкам, уменьшение жалоб на головную боль). Данные ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования свидетельствовали о значительном улучшении процессов реполяризации, возбудимости и проводимости, уменьшении продолжительности асистолии в ночные часы и количества эпизодов миграции водителя сердечного ритма, а также систолической и диастолической дисфункции миокарда. Отмеченные изменения были более выражены в группе комбинированной терапии.

Исследование А.И. Крапивкина [49] подтверждает, что митохондриальная недостаточность — это основная причина дисфункции центральной нервной системы с развитием психоэмоциональных расстройств и поведенче-

ских отклонений. Под наблюдением автора находились 63 ребенка: 20 детей (1-я группа) — с нарушением формирования устной речи, 22 ребенка (2-я группа) — с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, 21 ребенок (3-я группа) — с задержкой психоречевого развития, 15 детей (контрольная группа) — без отклонений в нервно-психическом развитии. Изменения показателей цитохимической активности митохондриальных ферментов коррелировали с представленными формами психологических и поведенческих нарушений у детей. Дети получали L-карнитин (Элькар®) в течение 4 нед. После курса лечения у всех детей отмечалось улучшение показателей активности митохондриальных ферментов. У детей 1-й группы наступило достоверное улучшение слуховой вербальной кратковременной памяти и увеличился объем отсроченной памяти, у детей 2-й и 3-й групп — улучшение зрительной памяти и внимания. По мнению А.И. Крапивкина, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования энерготропной терапии при лечении нарушений нервно-психического развития у детей.

В исследовании М.Т. Баедиловой и соавт. [50] установлено, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани уже в раннем возрасте нередко возникают психовегетативные нарушения, которые трактуются как обязательный компонент диспластического фенотипа. Назначение таким детям энерготропной терапии (L-карнитина, коэнзима Q10) позволяло добиться уменьшения утомляемости, сонливости, исчезновения жалоб на плохую память и концентрацию внимания, улучшения настроения.

Большой интерес вызывают исследования функциональной асимметрии вегетативной регуляции энерготропных и трофотропных механизмов, коррелирующих с доминирующей ролью одного из полушарий головного мозга. Для латерального нейропсихологического синдрома, ассоциированного с доминированием правого полушария, характерна симпатикотоническая (энерготропная) активность, с доминированием левого полушария — парасимпатическая (трофотропная) активность. При правополушарной дисфункции мозга чаще наблюдаются более выраженные эмоциональные расстройства, тревожность, леворукость, при левополушарной дисфункции — предрасположенность к формированию депрессии, чаще — праворукость [51, 52]. Исходя из полученных данных, И.Л. Брин и соавт. [52] при повышенной энерготропной активности терапию препаратом L-карнитина (Элькар®) предлагают начинать с минимальных возрастных доз с постепенным их увеличением, а при повышенной трофотропной активности — с максимальных возрастных доз с постепенным их уменьшением.

В целом препараты L-карнитина и коэнзима Q10, являющиеся препаратами системного действия, обладающие нейротропным и вегетотропным эффектами, продемонстрировали довольно высокую эффективность при терапии психоэмоциональных нарушений у детей и подростков с вегетативной дистонией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, целесообразность назначения препаратов L-карнитина при лечении психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией не вызывает сомнения. Карнитин является *метаболитом, сопровождающим всю жизнь человека от зачатия до старости*. Однако проблема дифференцированного подхода

к применению препаратов L-карнитина при разных патологических состояниях у детей нуждается в углубленных исследованиях.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «ПИК-ФАРМА» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC "PIK-FARMA" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Шварков С.Б. Особенности вегетативной дистонии у детей. Вегетативные расстройства. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство; 1998:451–463.
2. Вегетативная дисфункция у детей и подростков. Под ред. Л.В. Козловой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
3. Неудахин Е.В. К вопросу о вегетативных расстройствах у детей (в порядке дискуссии по поводу проблем, затронутых в статье А.А. Курочкина с соавт. «Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков — болезнь или пограничное состояние?»). Педиатрия. 2003;2:101–103.
4. Неудахин Е.В. Введение. В кн.: Под ред. Р.Р. Шилияева, Е.В. Неудахина. Детская вегетология. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2008:12–14.
5. Батышева Т.Т., Зайцев К.А., Саржина М.Н. и др. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков: клинические проявления, диагностика и лечение. Часть № 1: методические рекомендации № 25. М.; 2015.
6. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство; 2000.
7. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патология нейроиммунных взаимодействий. Патогенез. 2010;1:4–9.
8. Самотруева М.А., Ясневская А.Л., Цибилова А.А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах. Иммунология. 2017;38(1):49–59. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
9. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. Медицинская иммунология. 2020;22(3):405–418. DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974.
10. Неудахин Е.В. Хронический стресс в общей патологии у детей. Вопросы детской диетологии. 2014;12(5):44–49.
11. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков. Педиатрия. 2012;91(2):93–101.
12. Неудахин Е.В. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения. Практика педиатра. 2018;2:5–10.
13. Панков Д.Д., Румянцев А.Г. К вопросу о дефиниции терминов «нейроциркуляторная дистония» и «пограничное состояние». Педиатрия. 2003;2:98–100.
14. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина; 1980.
15. Дюкова Г.М., Вейн А.М. Синдром вегетативной дистонии. В кн.: Под ред. В.Л. Голубева. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2010:114–130.
16. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Роль аффективных нарушений в развитии психосоматических расстройств у детей. В кн.: Под ред. Р.Р. Шилияева, Е.В. Неудахина. Детская вегетология. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2008:41–80.
17. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М.: Медицина; 1981.
18. Неудахин Е.В., Громова С.В., Карманов М.Е. Особенности психовегетативного гомеостаза у подростков с первичным гипонатриемизмом. В кн.: Под ред. Р.Р. Шилияева, Е.В. Неудахина. Детская вегетология. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2008:313–324.
19. Bleuer M. Endocrinologische Psychiatrie. Stuttgart: Thieme; 1954; 498:172–253.
20. Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Шабельникова Е.И. Стресс. Адаптационный синдром. Участие в патогенезе болезней у детей. Практика педиатра. 2020;1:14–21.

21. Левис Ш., Левис Ш.К. Ребенок и стресс. СПб.: Питер Пресс; 1997.
22. Bremner J.D. Stress and brain atrophy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006;5(5):503–512. DOI: 10.2174/187152706778559309.
23. Madrigal J., Garcia-Bueno B., Caso J. et al. Stress-induced oxidative changes in brain. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006;5(5):561–568. DOI: 10.2174/187152706778559327.
24. Кондрашова М.Н., Захарченко М.В., Хундерякова Н.В. и др. Что дает врачу определение функций митохондрий в лимфоцитах больного. Инновационные методы диагностики в медицине. Новосибирск: СибАК; 2013:10–58.
25. Гнетнева Е.С. Особенности состояния здоровья детей II диспансерной группы и возможности метаболической коррекции: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
26. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2008;6:83–90.
27. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Элькар в комплексной терапии нервной системы нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга. Вопросы современной педиатрии. 2005;4(1):32–39.
28. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(4):102–104.
29. Сухоруков В.С., Ключников С.О. Энерготропная терапия в современной педиатрии. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2006;6:4–9.
30. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2011.
31. Шалькевич Л.В., Малаш А.В. Метаболическая терапия заболеваний нервной системы у детей лекарственными средствами на основе карнитина. Медицинские новости. 2016;4:28–32.
32. Неудахин Е.В. Обоснование энерготропной терапии вегетативных расстройств у детей. РМЖ. 2018;2(11):107–112.
33. Калинина М.А., Козловская Г.В., Кремнева Л.Ф. Левокарнитин в детской практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;10:40–44.
34. Кузин В.М. Карнитин хлорид (25 лет в клинической практике). РМЖ. 2003;11(10):5–9.
35. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2015.
36. Hoppel Ch. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. Am J Kidney Dis. 2003;41(Suppl 4):S4–S12. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00112-4.
37. Savica V., Calvani M., Benatti P. et al. Carnitine system in uremic patients. Molecular and clinical aspects. Semin Nephrol. 2004;24(5):464–468. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.023.
38. Seim H., Eichler K., Kleber H. L-carnitine and its precursor, gammabutyrobetaine. Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. New York: Marcel Dekker Inc.; 2001:217–256.
39. Binienda Z.K. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2003;993:289–295. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07536.x.
40. Dutta A., Ray K., Singh V. et al. L-carnitine supplementation attenuates intermittent hypoxia-induced oxidative stress and delays muscle fatigue in rats. Exp Physiol. 2008;93:1139–1146. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042465.
41. Scott I. The role of mitochondria in the mammalian antiviral system. Mitochondrion. 2010;10:316–320. DOI: 10.1016/j.mito.2010.02.005.
42. Solarzka K., Lewinska A., Karowicz-Bitinska A., Bartosz Gr. The antioxidant properties of carnitine in vitro. Cell Mol Biol Lett. 2010;15(1):90–97. DOI: 10.2478/s11658-009-0036-y.
43. Tebay L.E., Robertson H., Durant S.T. et al. Mechanism of activation of the transcription factor Nrf 2 by redox stressors, nutrient cues and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. Free Rad Biol Med. 2015;88:108–146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.
44. Ferreira G.C., McKenna M.C. L-carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. Neurochem Res. 2017;42(6):1661–1675. DOI: 10.1007/s11064-017-2288-7.
45. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. Adv Clin Exp Med. 2017; 26(2):333–338. DOI: 10.17219/acem/61609.

46. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Захарова И.Н. и др. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;6:21–29.

47. Неудакхин Е.В., Талицкая О.Е. О целесообразности использования препаратов карнитина при лечении синдрома вегетативной дистонии у детей. *Практика педиатра*. 2017;1:52–59.

48. Творогова Т.М., Захарова И.Н., Коровина Н.А. и др. Коррекция кардиальных изменений при вегетативной дистонии у детей и подростков: акцент на эффективность энерготропной терапии. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?Sid=43368> (дата доступа: 15.10.2020).

49. Крапивкин А.И., Сухоруков В.С. Возможности энерготропной терапии для коррекции нарушений познавательных функций у детей. *Практика педиатра*. 2009;1:49–52.

50. Баедилова М.Т., Лебедькова С.Е., Суменко В.В. и др. Клиническая эффективность энерготропной терапии у детей с синдромом хронической усталости при дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2): 294–298. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11059.

51. Сафина Т.В. Исследование функциональной асимметрии полушарий головного мозга в регуляции эрготропных и трофотропных функций: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2015.

52. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Вегетативная регуляция и нейропсихологические синдромы в детском возрасте. *Асимметрия*. 2014;8(4):6–23.

References

1. Shvarkov S.B. Features of vegetative dystonia in children. *Autonomic disorders*. Wayne A.M., ed. M.: Medical Information Agency; 1998:451–463 (in Russ.).

2. Vegetative dysfunction in children and adolescents. L.V. Kozlova, ed. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).

3. Neudakhin E.V. On the issue of autonomic disorders in children (in order to discuss the problems raised in the article by A.A. Kurochkin et al. "Neurocirculatory dystonia in children and adolescents — a disease or borderline state"). *Pediatratria*. 2003;2:101–103 (in Russ.).

4. Neudakhin E.V. Introduction. In: Shilyaev R.R., Neudakhin E.V., eds. *Children's Vegetology*. M.: "Medpractica-M"; 2008:12–14 (in Russ.).

5. Batysheva T.T., Zaitsev K.A., Sarzhina M.N. et al. Autonomic dysfunction syndrome in children and adolescents: clinical manifestations, diagnosis and treatment. Part No. 1: guidelines No. 25. M.; 2015 (in Russ.).

6. Vein A.M. Autonomic disorders: clinical picture, treatment, diagnosis. M.: Medical Information Agency; 2000 (in Russ.).

7. Kryzhanovsky G.N., Magaeva S.V. Pathophysiology of neuroimmune interactions. *Pathogenesis*. 2010;1:4–9 (in Russ.).

8. Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A. et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunologiya*. 2017;38(1):49–59 (in Russ.). DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.

9. Korneva E.A. Pathways of neuro-immune communication: past and present time, clinical application. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(3):405–418 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974.

10. Neudakhin E.V. Chronic stress in general paediatric pathology. *Pediatric Nutrition*. 2014;12(5):44–49 (in Russ.).

11. Zavadenko N.N., Nesterovsky Yu.E. Clinical manifestations and treatment of autonomic dysfunction syndrome in children and adolescents. *Pediatratria*. 2012;91(2):93–101 (in Russ.).

12. Neudakhin E.V. Basic concepts of vegetative dystonia syndrome in children and principles of treatment. *Paediatric practice*. 2018;2:5–10 (in Russ.).

13. Pankov D.D., Rumyantsev A.G. On the question of the definition of the terms "neurocirculatory dystonia" and "borderline state". *Pediatratria*. 2003;2:98–100 (in Russ.).

14. Kryzhanovsky G.N. Determinant structures in the pathology of the nervous system. M.: Medicine; 1980 (in Russ.).

15. Dyukova G.M., Vein A.M. Autonomic dystonia syndrome. In: Golubev V.L., ed. *Vegetative disorders: clinical picture, treatment, diagnosis: a guide for doctors*. M.: Medical Information Agency; 2010:114–130 (in Russ.).

16. Antropov Yu.F., Shevchenko Yu.S. The role of affective disorders in the development of psychosomatic disorders in children. In: Shilyaev R.R., Neudakhin E.V., eds. *Children's Vegetology*. M.: "Medpractica-M"; 2008:41–80 (in Russ.).

17. Sudakov K.V. Systemic mechanisms of emotional stress. M.: Medicine; 1981 (in Russ.).

18. Neudakhin E.V., Gromova S.V., Karmanov M.E. Peculiarities of psi-hovegetative homeostasis in adolescents with primary hypogonadism. In: Shilyaev R.R., Neudakhin E.V., eds. *Children's Vegetology*. M.: "Medpractica-M"; 2008:313–324 (in Russ.).

19. Bleuer M. *Endocrinologische Psychiatrie*. Stuttgart: Thieme; 1954; 498:172–253.

20. Yurieva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Shabelnikova E.I. Stress. Adaptation syndrome. Participation in the pathogenesis of diseases in children *Paediatric practice*. 2020;1:14–21 (in Russ.).

21. Lewis S., Lewis S.K. *Child and stress*. SPb.: Peter Press; 1997 (in Russ.).

22. Bremner J.D. Stress and brain atrophy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5(5):503–512. DOI: 10.2174/187152706778559309.

23. Madrigal J., Garcia-Bueno B., Caso J. et al. Stress-induced oxidative changes in brain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5(5):561–568. DOI: 10.2174/187152706778559327.

24. Kondrashova M.N., Zakharchenko M.V., Khunderyakova N.V. et al. What gives the doctor the definition of the functions of mitochondria in the lymphocytes of the patient. *Innovative diagnostic methods in medicine*. Novosibirsk: SibAK; 2013:10–58 (in Russ.).

25. Gnetneva E.S. Features of the state of health of children of the II dispensary group and the possibility of metabolic correction: thesis. M.; 2009 (in Russ.).

26. Sukhorukov V.S. Mitochondrial pathology and problems of the pathogenesis of mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;6:83–90 (in Russ.).

27. Brin I.L., Dunaikin M.L., Sheinkman O.G. Elkar in a complex therapy of impairments of nervous and mental development of children with consequences of perinatal cerebral affections. *Current Pediatrics*. 2005;4(1):32–39 (in Russ.).

28. Klyuchnikov S., Il'yashenko D., Klyuchnikov M. Reasonable treatment of adolescents with l-carnitine and coenzyme Q10. *Current Pediatrics*. 2008;7(4):102–104 (in Russ.).

29. Sukhorukov V.S., Klyuchnikov S.O. Energotropic therapy in modern pediatrics. *Vestnik pediatricheskoy farmacologii i nutritsiologii*. 2006;6: 4–9 (in Russ.).

30. Sukhorukov V.S. Essays on mitochondrial pathology. M.: "Medpraktika-M"; 2011 (in Russ.).

31. Shalkevich L.V., Malash A.V. Metabolic therapy of diseases of the nervous system in children by carnitine-based medicinal product. *Meditinskije novosti*. 2016;4:28–32 (in Russ.).

32. Neudakhin E.V. Substantiation of energotropic therapy of vegetative disorders in children. *RMJ*. 2018;2(II):107–112 (in Russ.).

33. Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V., Kremneva L.F. Levocarnitine in pediatric practice. *RMJ. Medical Review*. 2018;10:40–44 (in Russ.).

34. Kuzin V.M. Carnitine chloride (25 years in clinical practice). *RMJ*. 2003;11(10):5–9 (in Russ.).

35. Brin I.L., Neudakhin E.V., Dunaikin M.L. Carnitine in Pediatrics: Research and Clinical Practice. M.: "Medpractica-M"; 2015 (in Russ.).

36. Hoppel Ch. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(Suppl 4):S4–12. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00112-4.

37. Savica V., Calvani M., Benatti P. et al. Carnitine system in uremic patients. Molecular and clinical aspects. *Semin Nephrol*. 2004;24(5):464–468. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.023.

38. Seim H., Eichler K., Kleber H. L-carnitine and its precursor, gammabutyrobetaine. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. New York: Marcel Dekker Inc; 2001:217–256.

39. Binienda Z.K. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;993:289–295. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07536.x.

40. Dutta A., Ray K., Singh V. et al. L-carnitine supplementation attenuates intermittent hypoxia-induced oxidative stress and delays muscle fatigue in rats. *Exp Physiol*. 2008;93:1139–1146. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042465.

41. Scott I. The role of mitochondria in the mammalian antiviral system. *Mitochondrion*. 2010;10:316–320. DOI: 10.1016/j.mito.2010.02.005.

42. Solarska K., Lewinska A., Karowicz-Bitinska A., Bartosz Gr. The antioxidant properties of carnitine in vitro. *Cell Mol Biol Lett*. 2010;15(1):90–97. DOI: 10.2478/s11658-009-0036-y.

43. Tebay L.E., Robertson H., Durant S.T. et al. Mechanism of activation of the transcription factor Nrf 2 by redox stressors, nutrient cues and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Rad Biol Med.* 2015;88:108–146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.
44. Ferreira G.C., McKenna M.C. L-carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1661–1675. DOI: 10.1007/s11064-017-2288-7.
45. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):333–338. DOI: 10.17219/acem/61609.
46. Korovina N.A., Tvorogova T.M., Zakharova I.N. et al. The effectiveness of energotropic therapy in vegetative dystonia with cardiac changes in children and adolescents. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2008;6:21–29 (in Russ.).
47. Neudakhin E.V., Talitskaya O.E. On the expediency of using carnitine preparations in the treatment of vegetative dystonia syndrome in children. *Paediatrician practice.* 2017;1:52–59 (in Russ.).
48. Tvorogova T.M., Zakharova I.N., Korovina N.A. Correction of cardiac changes in vegetative dystonia in children and adolescents: emphasis on the effectiveness of energotropic therapy (in Russ.). (Electronic resource.) URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?Sid=43368> (access date: 10.15.2020).
49. Krapivkin A.I., Sukhorukov V.S. Possibilities of energotropic therapy for the correction of cognitive impairments in children. *Paediatrician practice.* 2009;1:49–52 (in Russ.).
50. Baedilova M.T., Lebed'kova S.E., Sumenko V.V. Clinical efficacy of energotropic therapy in children with chronic fatigue syndrome in case of connective tissue dysplasia. *Medical news of north Caucasus.* 2016;11(2):294–298 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11059
51. Safina T.V. Research of functional asymmetry of cerebral hemispheres in the regulation of ergotropic and trophotropic functions: Thesis. Ekaterinburg; 2015 (in Russ.).
52. Brin I.L., Dunaikin M.L., Sheinkman O.G. Vegetative regulation and neuropsychological syndromes in childhood. *Journal of Asymmetry.* 2014;8(4):6–23 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Неудахин Евгений Васильевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; 119620, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38; ORCID iD 0000-0002-9124-1306.

Талицкая Оксана Евгеньевна — к.м.н., заведующая детским отделением филиала ООО «Газпром трансгаз Москва» «Центр диагностики и реабилитации»; 117420, Россия, г. Москва, ул. Намёткина, д. 16.

Контактная информация: Неудахин Евгений Васильевич, e-mail: pediatr_ev@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.11.2020, поступила после рецензирования 03.12.2020, принята в печать 28.12.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeniy V. Neudakhin — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, leading researcher, V.F. Voino-Yasenetsky Research Practical Center for Children's Specialized Medical Care; 38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9124-1306.*

Oksana E. Talitskaya — *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department, Branch of LLC "Gazprom Transgaz Moscow" "Center for Diagnostics & Rehabilitation"; 16, Nametkin Str., Moscow, 117420, Russian Federation.*

Contact information: *Evgeniy V. Neudakhin, e-mail: pediatr_ev@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 10.11.2020, revised 03.12.2020, accepted 28.12.2020.*

Метаболическая терапия заболеваний нервной системы у детей лекарственными средствами на основе карнитина

Шалькевич Л.В., Малаш А.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Shalkevich L.V., Malash A.V.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Metabolic therapy of diseases of the nervous system in children by carnitine-based medicinal products

Резюме. Представлен обзор современной литературы о роли карнитина в организме, указываются причины его дефицита и излагаются основные клинические проявления карнитиновой недостаточности. Рассматриваются лекарственные средства на основе карнитина, описывается опыт их применения при таких заболеваниях у детей, как перинатальная патология центральной нервной системы, детский церебральный паралич, вегетативная дисфункция, психосоматические и невротические расстройства и др. Отмечается эффективность комплексных препаратов, содержащих, помимо карнитина, аминокислоты, витамины и коферменты.

Ключевые слова: карнитин, метаболическая терапия, нервная система, дети.

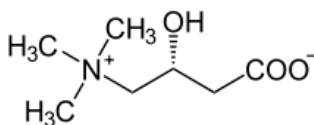
Медицинские новости. – 2016. – №4. – С. 28–32.

Summary. The article presents an overview of the current literature about the role of carnitine in the human body, the causes of the deficiency and sets out the main clinical manifestations of carnitine deficiency. Considered drugs based on carnitine, described the experience of their use in diseases in children such as perinatal pathology of the central nervous system, infantile cerebral palsy, autonomic dysfunction, psychosomatic and neurotic disorders and others. It is noted the effectiveness of complex formulations containing amino acids, vitamins and coenzymes in addition to carnitine.

Keywords: carnitine, metabolic therapy, nervous system, children.

Meditsinskie novosti. – 2016. – N4. – P. 28–32.

Л-карнитин (левокарнитин; лат. *levocarnitinum*) – это низкомолекулярное соединение, производное аминокислоты, родственное витаминам группы В.



Химическое строение карнитина

Л-карнитин был открыт В.С. Гулевичем и Р.П. Кримбергом более 100 лет назад, в 1905 г. Начиная с 1959 г. он детально исследовался в Италии, США, Аргентине и других странах. В СССР медицинский препарат ДЛ-карнитина хлорид был синтезирован в НПО «Витамины» и с 1978 г. применялся внутрь в виде 20% раствора для улучшения аппетита, ускорения роста и увеличения массы тела детей. В 1986 г. была

разработана инъекционная форма препарата, и началось его применение в неврологической практике у взрослых. Препарат прошел клинические испытания, с 1993 г. инъекционная форма в виде 10% раствора карнитина хлорида разрешена к практическому использованию как «средство метаболической терапии» [3, 9].

Карнитин существует в двух стереоизомерных формах: D- и L-изомеры. Но в организме человека присутствует только L-изомер. Поэтому только L-карнитин (левокарнитин) является биологически активным (D-карнитин биологической роли не имеет). В 1962 г. была определена роль карнитина – он переносит длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии.

Основная функция карнитина – энергетическая, и достигается она посредством транспорта остатков длинноцепочечных жирных кислот в форме ацилкарнитина через митохондриальную мембрану с целью дальнейшего его β -окисления и образования АТФ. Данный путь имеет наибольший энергетический выход и является основным почти во всех клетках организма [3]. Следующий механизм действия карнитина заключается в связывании и выведении из клеток накапливающихся токсичных органических кислот – промежуточных продуктов окислительных процессов, что поддержи-

вает необходимое для нормального течения метаболических процессов количество свободного коэнзима А (CoA), защищая клетки от избытка ацил-CoA-соединений, которые могут ингибировать активность многих ферментов и вызывать тем самым развитие ацидоурии и нарушение метаболизма жирных кислот. Кроме того, карнитин участвует в окислении среднецепочечных жирных кислот в цитозоле, сохраняет целостность мембран, подавляет образование лактата и, возможно, процессы апоптоза [11].

В.М. Кузин с соавт. глубоко изучили роль карнитина на разных этапах развития организма. Эти данные имеют большое значение, поскольку при многих поражениях мозга обмен веществ в нервной ткани возвращается на эмбриональный уровень, и для его восстановления необходимо повторное прохождение всех промежуточных стадий, в которых карнитин имеет ведущее значение [9]. Было установлено, что карнитин, проникнув при оплодотворении из сперматозоида в яйцеклетку, активирует в ней генетические механизмы синтеза собственного карнитина, по мере накопления которого начинают функционировать ферментные системы жизнеобеспечения зародыша, что запускает процесс его роста. Затем образующиеся в ходе развития плода клетки, в том числе нервные,

синтезируют свой карнитин, который они вырабатывают в течение всей своей жизни, в количествах, необходимых для выполнения своих функций. Этим объясняется высокий уровень карнитина в структурах мозга с разной функциональной нагрузкой (гипоталамус, мозжечок, кора, спинной мозг и др.) на фоне его низкого содержания в других тканях и плазме крови. Синтезированный в цитоплазме клеток (в том числе нейронов) карнитин поступает к месту выполнения своих функций [9, 18]. Метаболит присутствует во всех органах, но в особенно больших количествах в тканях с необходимостью высокого энергетического обеспечения – мышцах, миокарде, мозге, печени, почках.

Наряду с энергообеспечением плода карнитин участвует в важнейших процессах формирования и развития головного и спинного мозга: ускоряет рост и развитие всех отделов нервной системы, стимулирует нейрогенез, синаптогенез, формирование межнейронных связей, защищает мозг плода от токсичных продуктов обмена организма матери. В начальной стадии развития нервной системы карнитин является единственным нейротрансмиттером. В первые годы жизни значение карнитина для организма остается очень важным – с его участием продолжается рост головного мозга,

совершенствуется взаимодействие всех отделов нервной системы, ответственных за движения и тонус мышц. После 5 лет синтез карнитина в организме ребенка начинает тормозиться. Синтез карнитина в мозге взрослого человека идет на низком уровне, и его потребление ограничено внутренними потребностями нервной ткани. Возможно, что сигналом к программированной смерти клеток является генетическая команда к прекращению внутриклеточного синтеза карнитина. Отсутствие карнитина делает невозможным синтез и замену фосфолипидов мембран клетки и ее органелл, которые утрачивают свои функции, что приводит к распаду клетки и запуску всего процесса апоптоза [9].

В норме в организм карнитин поступает с пищей из мяса и, в меньшей степени, других продуктов питания. Также он синтезируется в печени и почках из аминокислот-предшественников (лизина и метионина). При этом эндогенный синтез данного нутриента обеспечивает потребность организма ребенка лишь на 10–25%. Таким образом, особенности синтеза карнитина и острая зависимость от поступления извне позволяют считать его условно незаменимым фактором питания новорожденных и детей раннего возраста [1].

Известны два типа карнитиновой недостаточности: первичная и вто-

ричная. Первичная – генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется нарушением транспорта карнитина в середину клетки, тяжелая и редкая патология. Вторичная – особенно быстро развивается у детей и подростков, поскольку эндогенные запасы карнитина у них крайне ограничены и быстро истощаются, а потребность в данном метаболите резко (в 4–20 раз) возрастает при стрессах, физических, умственных и эмоциональных перегрузках. Хроническая недостаточность карнитина приводит к накоплению нейтральных жиров, что клинически проявляется кардио-миопатией, сердечной недостаточностью, патологией печени, а со стороны нервной системы – энцефалопатией, нейромышечными нарушениями, отставанием в росте и развитии [1, 8].

Вторичный дефицит карнитина встречается гораздо чаще [13]. Он может быть обусловлен:

1) недостаточным поступлением карнитина с пищей – при нарушениях вскармливания, диетотерапии, парентеральном питании и др.;

2) ограниченной способностью к биосинтезу карнитина – у детей раннего возраста, особенно недоно-

шенных, с малой массой тела, страдающих гипотрофией;

3) нарушением всасывания карнитина в желудочно-кишечном тракте, его потерей через почечные канальцы – при рахите, целиакии, муковисцидозе, болезнях почек;

4) активным выведением с мочой конъюгатов карнитина с токсичными органическими кислотами – при наследственных органических ацидемиях, болезнях транспорта и окисления жирных кислот, энцефалопатии Рейе (после приема салицилатов), у больных с эпилептическими синдромами на фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты;

5) высокой потребностью в карнитине, вследствие большой значимости β -окисления жирных кислот для обеспечения необходимого уровня синтеза АТФ – при кардиомиопатии, фиброэластозе и других заболеваниях сердца;

6) расстройствами тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования – при митохондриальных болезнях (синдром Кернса – Сейра, MELAS, прогрессирующая офтальмоплегия и др.);

7) инфекционными и соматическими заболеваниями, вследствие

При многих поражениях мозга обмен веществ в нервной ткани возвращается на эмбриональный уровень и для его восстановления необходимо повторное прохождение всех промежуточных стадий, в которых карнитин имеет ведущее значение

его повышенного расходования и сниженного усвоения, что проявляется симптомами астенизации в восстановительный период (следует отметить, что с точки зрения распространенности это наиболее частая причина дефицита карнитина, с которой сталкиваются прежде всего педиатры, особенно на пике простудных заболеваний).

Латентные нарушения клеточной энергетики могут быстро декомпенсироваться, что приводит к снижению активности ферментов митохондриальной дыхательной цепи и возникновению различных метаболических функциональных нарушений, в том числе со стороны нервной системы. Поэтому в настоящее время в лечении различных патологических состояний большое значение придается метаболической терапии. Ведется поиск и создание эффективных и безопасных (что особенно важно в педиатрической практике) лекарственных средств комплексного воздействия на обмен веществ. К таким препаратам относится карнитин.

Исследования по изучению эффективности терапии L-карнитином

Нарушения клеточного энергообмена. Именно на тему заболеваний, связанных с нарушениями клеточного энергообмена (митохондриальной патологии), было выполнено исследование с применением L-карнитина. Лечение получили 18 детей в возрас-

те от 4 до 16 лет с наследственными заболеваниями соединительной ткани, сопровождающимися полисистемными признаками нарушений клеточного энергообмена: 4 ребенка с синдромом Марфана, 14 – с синдромом Элерса – Данло I–II типов. У всех пациентов отмечались клинические проявления, свидетельствующие о недостаточности клеточной биоэнергетики: низкая толерантность к физическим нагрузкам, мышечная гипотония и гипотрофия, снижение мышечной силы, мигреноподобная головная боль. Показанием к применению препаратов служили данные о нарушении биохимических показателей уровня карнитина в крови. В исследовании продемонстрирована высокая эффективность применения карнитина для ликвидации выявленной недостаточности. Уже через 4–7 дней от начала лечения отмечалось улучшение самочувствия, снижение утомляемости, улучшение концентрации внимания. Также на фоне терапии препаратами карнитина у детей отмечалось статистически достоверное улучшение цитохимических параметров. Подчеркивается, что помимо генетически детерминированных митохондриальных болезней существует широкий круг состояний, при которых дисфункция митохондрий и биоэнергетические расстройства носят вторичный характер,

сопровождая основной патологический процесс. Более того, существует скрытая форма относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма – энергодифицитный диатез. Для всех этих состояний характерны общие звенья патогенеза, в которых важную роль играет недостаточность карнитина [13, 10].

Вегетативная дистония. В Российской медицинской академии последипломного образования проведено исследование эффективности L-карнитина у детей и подростков с вегетативной дистонией (Карнитон в дозе 25 мг/кг в сутки). Энерготропная терапия данным препаратом L-карнитина и его сочетанием с коэнзимом Q10 (Кудесан) сопровождалась улучшением вегетативной регуляции сердечного ритма, нормализацией процессов реполяризации, снижением частоты регистрации брадиаритмий и увеличением представленности синусового ритма в общем объеме кардиоциклов. Кроме того, у всех пациентов зарегистрировано уменьшение клинических проявлений вегетативной дистонии в виде нормализации сна, оптимизации восстановительных реакций, повышения устойчивости к интеллектуальным

нагрузкам, улучшения самочувствия, снижения утомляемости [7].

Жалобы вегетативного характера. Подобное исследование было проведено Т.И. Рычковой и И.П. Остроуховой с соавт., показавшими эффективность терапии карнитином в сочетании с физическими факторами реабилитации. В исследовании были включены дети, находившиеся на санаторном лечении (всего 71 ребенок в возрасте от 9 до 14 лет) с жалобами вегетативного характера. Всем детям в течение 30 дней назначался карнитин в возрастной дозе, а также немедикаментозная терапия (режим, прогулки, лечебная физкультура; физиотерапевтическое лечение). Другие энерготропные и кардиотрофические препараты не назначались. После курса лечения карнитином было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными повышение работоспособности, внимания, толерантности к физической нагрузке и повышение физической активности. Ни у одного ребенка после курса лечения не отмечались головокружения, головная боль, синкопальные состояния, тремор рук и кардиалгии. У всех участников исследования нормализова-

Авторы подчеркивают целесообразность включения карнитина в комплексное лечение судорожных состояний, особенно при использовании вальпроатов

лись сон, артериальное давление, у 65% детей отмечено увеличение массы тела, улучшение аппетита и самочувствия [12].

Психоэмоциональные нагрузки.

В исследовании С.О. Ключникова с соавт. установлено, что L-карнитин и коэнзим Q10 оказывают положительное влияние на состояние здоровья подростков, повышают работоспособность, нормализуют сон и т.д. На фоне 4-недельного приема лекарственного средства на основе карнитина (Карнитона 500 мг в сутки в виде монотерапии и в сочетании с Кудесаном 15 мг в сутки) наблюдалось увеличение адаптации к психоэмоциональным нагрузкам у подростков, что объясняется нормализацией клеточного энергообмена. Отмечены следующие эффекты данной терапии: нормализация вегетативного статуса и реактивности, уменьшение уровня тревожности (при приеме L-карнитина – в большей степени реактивной тревожности, что указывает на вероятность его влияния в первую очередь на ситуативные проявления психоэмоционального статуса подростков) [5, 6].

Данные исследования [14] показывают ноотропную активность L-карнитина, который является препаратом выбора *при психосоматических и невротических расстройствах с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.*

Детский церебральный паралич (ДЦП) и периферические параличи. Особую роль карнитин играет в сложной цепи регуляции движений [9]. Это объясняется тем, что первый и конечный рецепторы всех нервных двигательных систем (пирамидной, экстрапирамидной, мозжечковой, спинальной) являются холинергическими, и их активация происходит с участием карнитина. Таким образом, любое нарушение движений, от паралича до гиперкинезов, авторы рассматривают с позиций гипотезы вторичной нейрональной карнитиновой недостаточности (ВНКН). Чем сильнее нарушен синтез и транспорт карнитина в двигательной группе нейронов, тем грубее и разнообразнее расстройства движений в иннервируемой ими зоне. В этой связи авторы некоторых исследований указывают на многолетний клинический опыт успешного лечения различных нарушений двигательной сферы, таких как детский церебральный паралич (ДЦП) и периферические параличи, D,L-карнитина хлоридом (аплегином) у детей и взрослых, что подтверждает правомочность существования гипотезы ВНКН [4]. Так, ДЦП развивается вследствие повреждения при родовой травме перивентрикулярной области мозга ребенка. В очаге повреждения нарушается синтез карнитина, ухудшаются условия прохождения нервного

импульса через эту зону и ее связь с другими двигательным центрами, что в итоге проявляется в виде гиперкинезов, мышечной спастики и других двигательных расстройств. При периферических параличах дефицит карнитина возникает из-за нарушения его транспорта по нерву, а при поражении двигательных клеток и за счет уменьшения его синтеза [4, 9].

Перинатальное неблагополучие и патология нервной системы. Очень интересна работа, проведенная на базе Научного центра здоровья детей РАМН (Москва), в которой было изучено развитие 170 детей разного возраста (от 1 месяца до 18 лет) с перинатальным неблагополучием в анамнезе и различным исходом патологии нервной системы. Все пациенты при этом были сгруппированы по ведущему синдрому в нарушении развития (двигательная недостаточность, вегетативно-диэнцефальная дисфункция, расстройства эмоционально-волевой сферы, адаптации и поведения, а также группа детей первого года жизни). В комплексной терапии у всех детей использовался 20% раствор L-карнитина для приема внутрь (Элькар) в возрастных дозах. Длительность приема препарата была индивидуальной, но не менее 1 месяца. Основными методами исследования были клинический (невролого-психологический) и электроэнцефалографический

(ЭЭГ), по результатам которых были выявлены эффекты терапии во всех сферах: сенсорной, двигательной, вегетативной, психическом реагировании, причем более отчетливо и быстро в отношении ведущего нарушения. Так, отмечено улучшение координаторных, темповых и силовых характеристик движения, речи, мышечного тонуса при гипотонии и спастичности, уменьшение степени задержки двигательного развития; повышение толерантности к физическим, эмоциональным, учебным и познавательным нагрузкам, улучшение качества ведущей деятельности, регуляторных процессов и автоматизации навыков, а также редукция патологической симптоматики (тревожных, депрессивных, аутистических и других проявлений). Изменения произошли и в нейрофизиологических параметрах (по данным ЭЭГ): повысился интегральный ЭЭГ-показатель, улучшились характеристики коркового электрогенеза, функциональной активности мозга и ее регуляции, уменьшилась выраженность ирритативных изменений в работе стволовых и подкорково-диэнцефальных структур; повысился порог судорожной готовности, редуцировались эпифеномены. Авторы подчеркивают целесообразность включения карнитина в комплексное лечение судорожных состояний, особенно при использовании вальпроатов [2].

В Республике Беларусь зарегистрировано и производится лекарственное средство **Карнитина хлорид** (РУП «Белмедпрепараты», РБ). Выпускается препарат в виде 10% раствора (100 мг/мл) для внутривенного введения в ампулах по 2 и 5 мл. Согласно инструкции, применяется для лечения первичной и вторичной карнитиновой недостаточности только у взрослых. Способ введения – внутривенно капельно медленно, предварительно растворив в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

Важно отметить, что синтез карнитина требует участия витаминов С, В₃, В₆, В₉, В₁₂, железа, лизина, метионина и ряда ферментов. При дефиците хотя бы одного из веществ также может развиваться недостаточность Lкарнитина [19].

Таким образом, особенно актуально применение комбинированной метаболической терапии [8]. Пример такой терапии в педиатрии – клиническое применение зарегистрированного в Республике Беларусь лекарственного средства **Кардонат** (производства СП «Сперко Украина»). В состав данного препарата входят витамины, аминокислоты и их производные: карнитина хлорид 100 мг, лизина гидрохлорид 50 мг, коэнзим витамина В₁₂ (кобамамид) 1 мг, коэнзим витамина В₁ (кокарбоксилаза) 50 мг, коэнзим витамина В₆

(пиридоксаль-5-фосфат) 50 мг. Такое соединение незаменимых аминокислот и коферментов в одном лекарственном средстве проявляется синергическим эффектом всех входящих в состав препарата компонентов и способствует значительному повышению лечебных эффектов.

Лизин – незаменимая аминокислота, входящая в состав практически всех белков, необходима для роста и восстановления тканей, производства антител, **гормонов, ферментов, альбуминов**.

Кобамамид – одна из активных форм **витамина В₁₂**; активизирует обмен углеводов, белков и липидов, участвует в синтезе лабильных метильных групп, в образовании холина, метионина, нуклеиновых кислот, креатинина, способствует накоплению в эритроцитах соединений с сульфгидрильными группами, способствует нормализации функций печени и нервной системы.

Кокарбоксилаза – кофермент, участвующий в процессах углеводного обмена, в соединении с белком и ионами магния входит в состав фермента карбоксилазы; регулирует обменные процессы в организме, снижает уровень молочной и пировиноградной кислот, улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани, проявляет кардиопротекторное действие.

Пиридоксаль-5-фосфат – играет важную роль в обмене веществ,

необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы, регулирует нейромышечные процессы, которые особенно важны в детском возрасте при отставании в умственном развитии, хронической усталости и астении.

Эффективность применения Кардоната

Перинатальное поражение ЦНС.

В работе [15] изучена эффективность применения Кардоната в комплексном лечении детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС. В исследование было включено 56 детей раннего возраста, перенесших асфиксию при родах с различной степенью перинатальной гипоксической патологии ЦНС. В комплексную терапию включался Кардонат в следующих дозах: детям в возрасте до 6 месяцев – по 1/4 капсулы 1–2 раза в сутки, от 6 до 12 месяцев – по 1/2 капсулы 1–2 раза в сутки; курс – 3 недели. В ходе лечения во всех группах отмечалась положительная динамика у всех детей: наблюдались улучше-

ние двигательной активности, уменьшение мышечной дистонии в конечностях, нормализация сухожильных и физиологических рефлексов. Это показывает перспективность использования данного лекарственного средства в комплексной терапии перинатальных поражений нервной системы гипоксически-ишемического генеза.

Вегетативная дисфункция. Вегетативные нарушения у детей и подростков – актуальная и распространенная проблема в детской неврологии. Вегетативные дисфункции (ВД) – один из главных факторов, усугубляющих функциональные нарушения какой-либо системы в пубертатный период. На базе Харьковского национального медицинского университета проведено исследование по изучению эффективности Кардоната у детей пубертатного периода с синдромом вегетативной дисфункции (150 детей в возрасте от 14 до 17 лет). Препарат назначали перорально: детям в возрасте до 15 лет – по 1 капсуле 2 раза в сутки, старше 15 лет – по 1 капсуле 3 раза в

Кардонат практически не имеет противопоказаний (за исключением злокачественных новообразований и повышенной чувствительности к его составляющим). Использование Кардоната относится к комбинированной метаболической терапии, то есть его действие объясняется синергическими эффектами входящих в его состав компонентов

сутки курсом 1 месяц. Первый прием препарата был в 8–9 часов утра, второй – в 19 часов (учитывая принципы хронотерапии). Наблюдение за пациентами в течение 2 лет показало, что у большинства детей основной группы после однократного курса в течение $6,5 \pm 1,1$ мес. регистрировалась стабильная сбалансированная работа обоих отделов вегетативной нервной системы (ВНС), а в группе сравнения уже к окончанию 5,5 мес. отмечались явления десинхроноза и вегетативного дисбаланса. После трехкратных курсов терапии (1 раз в 6 месяцев) достигался стойкий положительный эффект: в течение года в 76,8% случаев признаков вегетативной дисфункции у детей зарегистрировано не было. Таким образом, авторы делают вывод о вегетотропном действии Кардоната в виде нормализации баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС [16].

В такой же тематике выполнена работа А.О. Швеца. Дети контрольной группы (38 чел.) получали поливитамины, адаптогены, седативные препараты и др. Дети основной группы (40 чел.) в дополнение к данному комплексному курсу получали также Кардонат в стандартной дозировке в течение 3 недель. Всем детям до и после лечения проводилось полноценное клинико-инструментальное обследование. Отмечено, что у детей, принимавших Кардонат, существенно

улучшился тонус сосудов головного мозга, исчезли признаки затруднения венозного оттока из полости черепа (у 87,5% детей), нормализовалось их общее самочувствие и сон, улучшился аппетит, повысилась умственная работоспособность, исчезли головные боли, головокружение, кардиалгии, нарушения функций пищеварительного тракта и др. Кроме того, у детей основной группы средняя прибавка массы тела за три недели составила 2,1 кг, а у детей контрольной группы – 1,3 кг, что, безусловно, имеет положительное значение при наличии у пациентов гипотрофии [17].

Кардонат применяют внутрь детям старше 15 лет по 1–2 капсулы 3 раза в сутки после еды, детям 5–15 лет – по 1 капсуле 2 раза в сутки, детям 1–5 лет – по 1 капсуле 1 раз в сутки. При применении у детей младше 5 лет содержимое капсулы следует предварительно растворить в 50–100 мл фруктового сока или сладкой воды. Продолжительность курса лечения – от 3 недель до 3 месяцев.

В детской неврологии препараты на основе карнитина, в том числе Кардонат, находят широкое применение, что обусловлено механизмом их действия.

Показания для назначения препаратов на основе карнитина, в том числе Кардоната: отставание в умственном и физическом развитии у

детей (гипотрофия, анорексия, задержка роста, астения); вегетативная дисфункция, психоэмоциональное и физическое перенапряжение, снижение работоспособности (мышечная дистрофия, атония); анорексия вследствие нервного и физического перенапряжения; периферические невриты, невралгии; острые и хронические нарушения мозгового кровообращения; невротические нарушения, а также астенический синдром в период и после инфекционных и соматических заболеваний.

Важно, что Кардонат практически не имеет противопоказаний (за исключением злокачественных новообразований и повышенной чувствительности к его составляющим). Использование Кардоната относится к комбинированной метаболической терапии, то есть его действие объясняется синергическими эффектами входящих в его состав компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балыкова Л.А. // *Вопр. практич. педиатрии.* – 2009. – Т.4. – №2. – С.49–55.
2. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. // *Вопр. соврем. педиатрии.* – 2005. – Т.4, №1. – С.2–8.
3. Брин И.Л. Элькар (20% раствор L-карнитина) в педиатрии. – М., 2006. – 36 с.
4. Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.И. и др. Метаболическая защита мозга карнитином (аплегином): метод. рекомендации МЗ РФ №2000/266. – М., 2001. – С.14.
5. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. // *Вопр. соврем. педиатрии.* – №4. – 2008. – С.102–104.
6. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А. // *Практика педиатра.* – 2009. – №3. – С.19–22.
7. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Захарова И.Н. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2008. – №6. – С.21–29.
8. Кривопустов С.П. // *Здоров'я України.* – 2013. – №4. – С.46–47.
9. Кузин В.М. // *РМЖ.* – 2003. – №10. – С.609–610.
10. Николаева Е.А., Сухоруков В.С., Семячкина А.Н. и др. // *Вестн. педиатрии, фармакологии инутрициологии.* – 2005. – №3. – С.16–20.
11. Подобед В.М. // *Педиатрия. Восточная Европа.* – 2015. – №2. – С.92–101.
12. Рычкова Т.И., Остроухова И.П., Яцков С.А. и др. // *Лечащий врач.* – 2010. – №8.
13. Сто лет карнитина: от открытия до широкого клинического применения (м-лы симпоз.) // *Фарматека.* – 2006. – №9. – С.71–77.
14. Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Коновалова В.В., Куприянова Т.А. // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2004. – №6(6). – С.298–301.
15. Федосеев В.А., Федосеева Н.П., Середенко В.Г. // *Актуальные вопросы педиатрии.* – 2006. – №4(28). – С.116–120.
16. Фролова Т. В., Охалкина О. В. // *Ліки України.* – 2011. – №2. – С.98–102.
17. Швец А.О., Швец Е.Г. // *Соврем. педиатрия.* – 2004. – №4. – С.1–3.
18. Crill C.M., Storm M.C., Christensen M.L. et al. // *Clin. Nutr.* – 2006. – N25. – P.86–96.
19. Seim H., Eichler K., Kleber H. L-Carnitine and it's precursor, gamma-butyrobetaine // *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention.* – New York: Marcel Dekker, 2001. – P.217–256.

Поступила 02.02.2016 г.