

МЕСТО P-FOX-ИНГИБИТОРОВ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ у больных сахарным диабетом 2-го типа

М.Е. СТАЦЕНКО

Волгоградский государственный медицинский университет

С.В. ТУРКИНА, С.Н. ТОЛСТОВ

Саратовский государственный медицинский институт Росздрава, Россия

Рост числа больных сахарным диабетом 2-го 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 с 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 СД поражение сердца неоднозначно. Выделяют следующие формы поражения сердца: **диабетическую кардиомиопатию (ДК)**, основным патогенетическим фактором которой считают метаболические нарушения в сердечной мышце (у больных с СД 2-го типа даже начальные стадии нарушения гликемического профиля могут влиять на метаболизм миокарда и предрасполагать к возникновению диабетической кардиомиопатии [5]), и **ишемическую болезнь сердца (ИБС)**, главной причиной развития которой является атеросклероз коронарных сосудов. К сожалению, у преобладающей группы пациентов с 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, 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 болезни сердца и ее осложнений у больных СД 2-го типа. К ним относятся (в порядке убывания значимости) повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышение артериального давления, 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, окислительный 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 — само по себе специфичного 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]) 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 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-го типа характерны как количественные (повышение уровня триглицеридов (ТГ), снижение ХС ЛПВП), так и качественные 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], в возникновении 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 2-го типа 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 в 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-го типа, влияют на функцию сердца путем снижения транспорта глюкозы и окисления углеводов, повышения использования свободных жирных кислот [37]. Угнетение липогенетического действия инсулина способствует повышению содержания СЖК в плазме крови и их поступлению в кардиомиоциты. Избыток СЖК на уровне митохондрий кардиомиоцитов приводит к преобладанию процессов β-окисления СЖК, накоплению пирувата и лактата в цитоплазме, что вызывает угнетение окислительного фосфорилирования глюкозы и снижение 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 E₂. Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикула и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке кардиомиоцитов Ca²⁺. Как следствие, происходит снижение сократительной

активности сердечной мышцы, развитие диастолической дисфункции, присущей диабетической кардиопатии [40], возникает риск развития аритмии [41]. Ацилкарнитин и ацил-КоА блокируют не только Ca²⁺-АТФазу саркоплазматического ретикула и, следовательно, кальциевый насос, но и Na⁺-, K⁺-АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), адениннуклеотидтранслоказу 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 манифестирует 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, возникающие при сахарном диабете 2-го 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 окислительный 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 окислительного 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 полиаденозинрибозопролеинполимеразу. Последнее приводит к дисфункции эндотелия [62]. В работе И.А. Сукмановой и Д.А. Яхонтова показано, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от образо-

Grindex

МІДРОНАТ®

Оригінальний препарат мельдонію



Надійний захист клітини
від загибелі в умовах ішемії



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2005



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2007



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2013

• Доведена ефективна добова доза 1 г

Р.П. № UA/10815/01/01 від 21.07.2010; Р.П. № UA/3419/01/01

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельникова, 1, оф. 97.
Виробник: АТ Гріндекс, Латвія, вул. Крустпілс, 53, LV-105.
Відпускається за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтесь
з інструкцією для медичного застосування.

PRO PHARMA

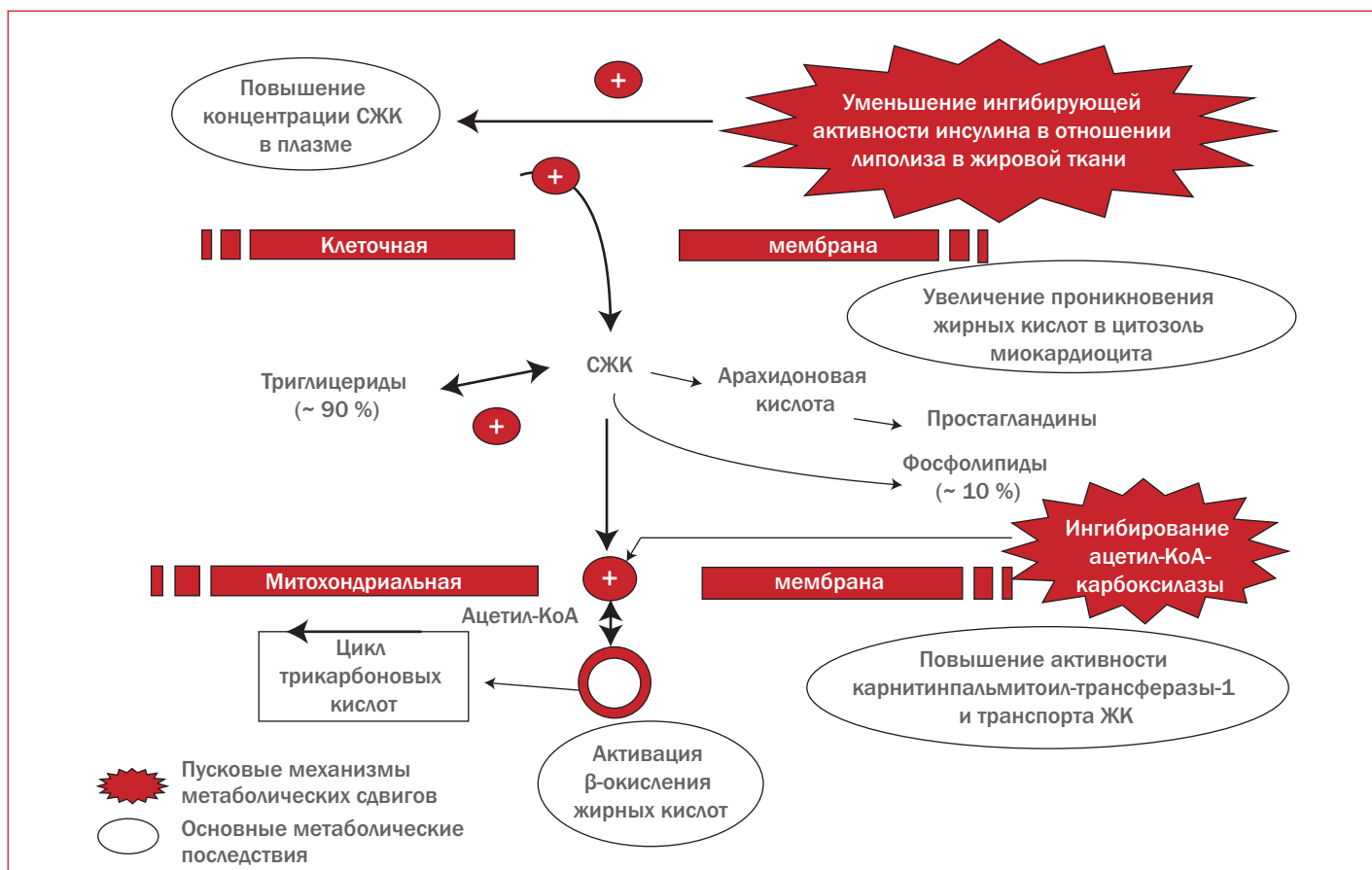


Рисунок 1. Механизмы усиления окисления жирных кислот при сахарном диабете

вания 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 патогномические для СД метаболические нарушения и васкулярные 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 вазодилаторного резерва и повышению риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной коронарной 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 кардиальной 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, сколько 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 последние годы наши представления о роли энергетических изменений, которые происходят в кардиомиоцитах вследствие ишемии и реперфузии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, значительно расширились с позиций понимания возможности воздействия 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 кардиальной цитопротективной терапии у больных СД, безусловно, прежде всего показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот — p-FOX-ингибиторы (partial fatty acid 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 постшемическую миокардиальную дисфункцию, размеры некроза у мышей [89, 90], улучшения механических свойств изолированного сердца крыс в постшемическом периоде, в том числе ассоциированном с активацией оксидативного стресса [91]. Отмечено положительное влияние ранолазина на течение экспериментальной левожелудочковой хронической сердечной недостаточности (СН) 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, дилтиаземом [99] или только с амлодипином [100] показана возможность ранолазина уменьшать потребность в нитратах, снижать частоту стенокардических приступов. До настоящего времени продолжается исследование по оценке влияния ранолазина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST [101]. Отмеченный в эксперименте антиаритмический эффект получил подтверждение в ряде клинических исследований, в которых 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 токов [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 и 1000 мг уменьшал частоту стенокардических приступов и потребность в нитроглицерине и способствовал достоверному снижению гликозилированного гемоглобина на $0,48 \pm 0,18\%$ и $0,70 \pm 0,18\%$ 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-кетотацил-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 И.Г. Гордеева 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 М.Е. Хлебодарова и В.П. Михина 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. Подчеркнуто, что в случае

развития СН как ишемической, так и неишемической 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 тощачковой глюкозы и эндотелина-1 как при краткосрочном (30-дневном), так и при длительном (в течение 6 месяцев) использовании препарата [133]. Сходные результаты по влиянию триметазидина на функциональные параметры левого желудочка больных СД отмечены в работе I.S. Thrainsdottir et al., G.M. Rasano et al., а также у пациентов с 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, снижать 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 всем р-FOX-ингибиторам, 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 недав-

но 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, увеличивает 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 И.Г. Гордеева с соавт. [147], что подтверждает ранее отмеченный антиаритмогенный эффект и возможность влияния Милдроната на возбудимость миокарда [154, 155].

В эксперименте и клинической практике 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 свободнорадикальной инактивации [158]. Помимо этого 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 систолодиастолической 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.

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 перемежа-

ющейся 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 препарат у больных СД 2-го 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, их окисление, влияя на NO и эндотелийзависимую 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]. Нейропротективное 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 проникать 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) нейропатии, 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 обмена, улучшение качества жизни пациентов с диабетической периферической нейропатией.

Важным фармакологическим свойством мельдония у больных СД является отмеченный в работе М.Е. Стаценко с соавт. эффект влияния его на течение диабетической автономной кардиальной нейропатии. Продемонстрирована возможность коррекции нарушений variability сердечного ритма с уменьшением симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении Милдронатом [178]. С учетом того, что наличие клинически манифестирующей АКН свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпатопарасимпатических 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 (патогномичного признака диабетической кардиомиопатии).

Как было сказано ранее, важную роль в поражении органов-мишеней при СД играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, микро- и макроангиопатиям. Учитывая то, 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 эффективно-

сти 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 от улучшения 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-го типа Милдронат снижал концентрацию L-карнитина в плазме экспериментальных животных, тощачковую и постпрандиальную 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-го 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 окисления 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-го типа в связи не только с их кардиопротективными, но и выявленными дополнительными органопротективными свойствами.

Список литературы находится в редакции ■