

к работам, изучающим коморбидность в целом. Не может остаться незамеченным отсутствие коморбидности в систематике заболеваний, представленных в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Этот факт дает основание для дальнейшего развития общей классификации болезней.

Несмотря на множество неразгаданных закономерностей коморбидности, на основе имеющихся клинических и научных данных можно сделать вывод, что коморбидности присущ спектр несомненных свойств, характеризующих ее как неоднородное, часто встречающееся явление, которое увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз больных. Неоднородность же коморбидности обусловлена широким спектром вызывающих ее причин [60, 62].

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

Существует ряд правил в формулировках клинического диагноза коморбидному больному, которые следует соблюдать практикующему врачу. Основным правилом является выделение в структуре диагноза основного и фоновых заболеваний, а также их осложнений и сопутствующей патологии [4, 5].

Если больной страдает многими болезнями, то одна из них — *основная*. Это та нозологическая форма, которая сама или вследствие осложнений вызывает первоочередную необходимость лечения в данное время в связи с наибольшей угрозой жизни и трудоспособности. Основным является заболевание, послужившее причиной обращения за медицинской помощью. По мере обследования основным становится диагноз прогностически наименее благоприятного заболевания, при этом прочие болезни становятся сопутствующими. Основное заболевание само по себе или через осложнения может стать причиной летального исхода.

Основными могут быть несколько конкурирующих тяжелых заболеваний. *Конкурирующие заболевания* — это имеющиеся одновременно у больного нозологические формы, взаимно независимые по этиологии и патогенезу, но в равной мере отвечающие критериям основного заболевания.

Фоновое заболевание способствует возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышает его опасность, способствует развитию осложнений. Данное заболевание, также как и основное, требует безотлагательного лечения.

Все *осложнения* патогенетически связаны с основным заболеванием, они способствуют неблагоприятному исходу болезни, вызывая резкое ухудшение состояния больного. Именно они относятся к разряду осложненной коморбидности. В ряде случаев эти

осложнения основного заболевания, связанные с главенствующей патологией общностью этиологических и патогенетических факторов, обозначают как сопряженные болезни. В этом случае их необходимо отнести к разряду причинной коморбидности. Осложнения перечисляются в порядке убывания прогностической или инвалидизирующей значимости.

Единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учета сочетаемости препаратов и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии, основанной на постулатах Е.М. Тареева «Каждое непоказанное лекарство противопоказано» и Б.Е. Вотчала «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

Остальные заболевания, имеющиеся у пациента, перечисляются в порядке значимости. *Сопутствующее заболевание* не связано этиологически и патогенетически с основным заболеванием и считается не влияющим существенно на его течение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Для данной категории пациентов необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе маловыраженного симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины. Также необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность лечению). Кроме того, полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, способствует резкому росту вероятности развития местных и системных нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Эти побочные действия не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку расцениваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг».

Ⓐ

Продолжение статьи и практические рекомендации по количественной оценке коморбидности на примере истории болезни читайте в следующем номере журнала «Архивъ внутренней медицины».

УДК 615.322:616.1

В.П. Михин

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней

КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРЫ — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ

Резюме

Лечение и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, основу которых составляют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертония, остаются одними из самых актуальных задач современной кардиологии. На фоне успехов в лечении ИБС очевидно, что возможности совершенствования существующих на сегодняшний день гемодинамически активных антиангинальных средств практически исчерпаны. В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ишемических заболеваний — миокардиальная цитопroteкция. В частности, кардиоцитопroteктор Милдронат ограничивает проявления оксидантного стресса при ишемии, оказывает ряд важных эффектов, объективно улучшающих состояние больных, что позволяет рекомендовать его в качестве необходимого дополнения к стандартной терапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемия, окислительный стресс, Милдронат.

Abstract

Treatment and secondary prevention of cardiovascular diseases, which are based on coronary heart disease and hypertension, remains one of the most urgent problems of modern cardiology. Despite the success of coronary artery disease treatment it is obvious that the possibility of existing today hemodynamically active antianginal funds improving have been exhausted. In this context, particularly interesting is the new trend in the treatment of ischemic diseases — myocardial cytoprotection. In particular, myocardial cytoprotector Mildronate limits manifestations of oxidative stress during ischemia, has a number of important effects, objectively improves the condition of patients, which allows it to be recommended as a necessary supplement to standard therapy.

Key words: cardiovascular diseases, ischemia, oxidative stress, Mildronate.

Несмотря на наметившееся на фоне реализации приоритетных национальных программ по здравоохранению за последние 3 года снижение показателей смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний, они по-прежнему превышают соответствующие показатели индустриально развитых стран Европы и Северной Америки [30], при этом в нашей стране отмечается «омоложение» сердечно-сосудистой патологии [41, 45, 49]. В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ИБС (68%) и инсульт (27%), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии [46, 48]. Даже у лиц, получающих адекватное лечение (их доля составляет около 59%) эффективность традиционных препаратов является недостаточной [38, 41].

Наряду с явными достижениями в лечении ИБС, связанными с широким распространением ангиопластики, внедрением высокоэффективных холестеринснижающих препаратов, фибринолитиков, появлением перспективных методов стимуляции неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия коронарного атеросклероза остается основополагающей в арсенале кардиологов.

При ишемии развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его обеспечения. Это приводит к

развитию гипоксии миокарда, сопровождающейся снижением продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и активацией процессов свободнорадикального окисления, ведущих к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов и непосредственной гибели клеток. Активация свободнорадикальных процессов при атеросклерозе обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов. Кроме того, атерогенные липиды в высокой концентрации (липопротеиды низкой и очень низкой плотности, триглицериды) служат легко доступным субстратом для реакций перекисного окисления. Перекисно модифицированные липопротеиды обладают значительно большей атерогенной активностью, увеличивают накопление холестерина в стенке артерий и ускоряют прогрессирование атеросклероза [24, 27, 46]. При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются (точнее, не доходят в полном объеме до финальных стадий), в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, недоокисленные жирные кислоты (ЖК), крайне легко подвергающиеся перекисному окислению с образованием свободных радикалов. Создается парадоксальная ситуация: уменьшение снабжения клетки кислородом приводит к увеличению активности кислородных радикалов, окисляющих и разрушающих клеточные структуры.

Развивающаяся после каждого эпизода транзиторной или глубокой перифокальной ишемии (при инфаркте) реперфузия миокарда сопровождается значительной активацией (в сотни раз) свободно-радикальных процессов. Это происходит за счет лавинообразного перекисного окисления скопившихся в большом количестве недоокисленных промежуточных метаболитов энергетической цепи, прежде всего недоокисленных ЖК [23, 26]. Высокая концентрация пероксидов ускоряет распад оксида азота (NO) — ведущего вазодилатирующего фактора, синтезируемого сосудистым эндотелием, с образованием пероксинитрита — крайне цитотоксичного соединения. Ускоренный распад эндотелиального NO стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO, образующегося в результате метаболизма потребляемых больным нитропрепаратов, уменьшает их терапевтическую эффективность [28]. Свободные радикалы модифицируют NO-рецепторы эндотелия, уменьшая их чувствительность [28], оказывают повреждающее

действие на кардиомиоциты, способствуют распространению зоны некроза и повреждения миокарда [47]. Активация свободнорадикальных процессов при артериальной гипертензии усугубляет дисфункцию сосудистого эндотелия, снижает эффективность большинства гипотензивных средств [10, 47].

ЭНЕРГООБМЕН КЛЕТКИ ПРИ ИШЕМИИ

В норме кардиомиоциты получают АТФ за счет расщепления ацетил-КоА (аКоА) в цикле Кребса (рисунки), где основными источниками энергии выступают глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). При достаточной оксигенации в условиях адекватного кровоснабжения большая часть (около 60–80%) аКоА образуется за счет окисления СЖК, а остальные 20–40% — за счет окисления глюкозы (гликолиза) или лактата, поступающих в клетку из крови. В итоге аКоА, окисление которого в цикле Кребса до двуокиси углерода служит основным источником АТФ, может образовываться за счет окисления как глюкозы, так и СЖК. Образование аКоА из СЖК происходит в митохондриях за счет β -окисления последних. Такой путь энергообразования в условиях адекватной оксигенации является оптимальным, т.к. в результате образуется большое количество аКоА и, соответственно, молекул АТФ, но он весьма кислородозатратен, т.к. окисление СЖК и их транспорт в митохондрии требует энергозатрат в виде АТФ. Синтез АТФ за счет окисления глюкозы менее производителен, но более экономичен с точки зрения потребности в кислороде (на 35–40% менее кислородозатратен в пересчете на одну молекулу АТФ).

В условиях достаточной оксигенации эти два альтернативных пути энергообразования находятся в состоянии динамического равновесия, при этом жирнокислотный путь является основным, а гликолизный — дополнительным, способным более оперативно и менее энергозатратно реагировать на внезапно возникшие потребности кардиомиоцитов в АТФ.

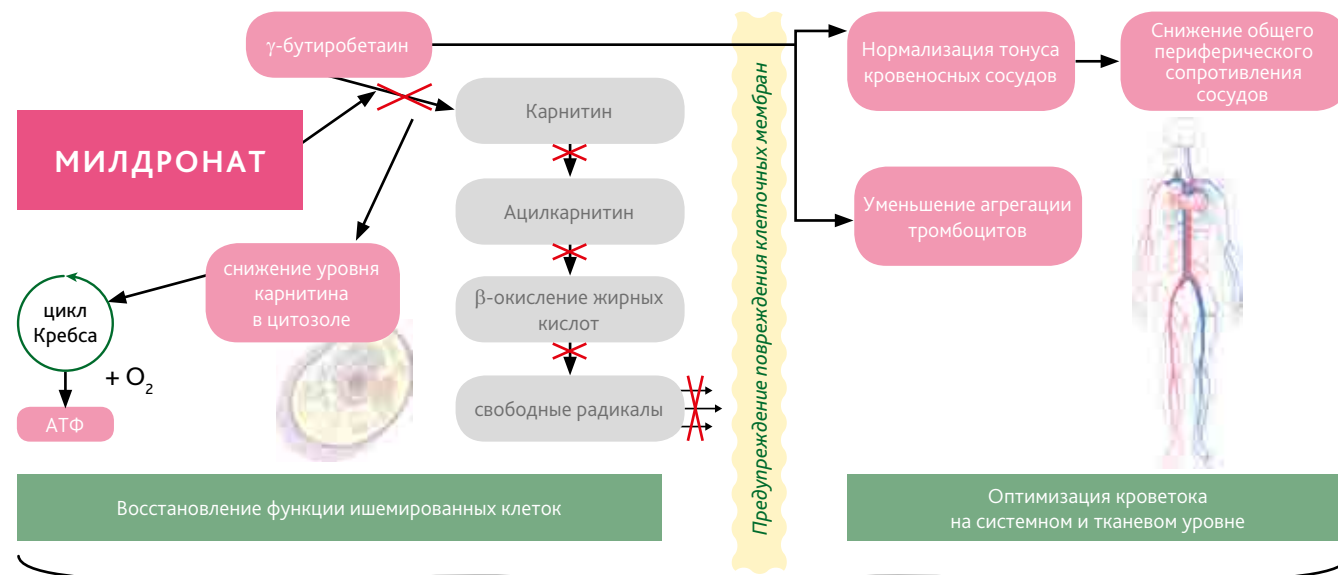
В условиях гипоксии развивается угнетение процессов митохондриального окисления, подавляется активность никотинамидадениндинуклеотид-зависимых (НАД-зависимых) оксидаз (дегидрогеназ) цикла Кребса, флавинадениндинуклеотид-зависимой (ФАД-зависимой) сукцинатоксидазы, что ведет к угнетению фосфорилирования и вызывает нарастающий дефицит АТФ [4, 8, 26], сопровождающийся ацидозом в связи с ингибированием недоокисленными ЖК катаболизма лактата. Угнетаются все энергозависимые процессы клетки с нарушением структурной целостности мембран [41].



А.А. Спасский,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
кафедра клинической фармакологии
лечебного факультета, Москва

Основу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные (вазоактивные) средства (нитраты, антагонисты кальция) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий (β -адреноблокаторы), снижающих потребность миокарда в кислороде путем уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Несмотря на совершенствование фармакодинамических и фармакокинетических свойств используемых в настоящее время антиангинальных средств (в том числе блокаторов I_f -рецепторов), перспективы существенного прорыва в лечении ИБС посредством вышеуказанных гемодинамически активных препаратов остаются весьма призрачными, т.к. появление принципиально новых по механизму действия антиангинальных средств представляется делом далекого будущего. Возможности совершенствования известных сейчас гемодинамически активных антиангинальных средств вырабатаны почти полностью.

В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ИБС — миокардиальная цитопротекция. В основе действия современных цитопротекторов, в частности Милдроната, лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, сохранять жизнеспособность тканей в условиях ишемии, не теряя или быстро восстанавливая их функциональную активность.



ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Механизм действия Милдроната

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Основными направлениями миокардиальной цитопротекции служат:

- улучшение энергообеспечения ишемизированной ткани путем оптимизации образования и расходования энергии (АТФ);
- снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и инактивация свободных активных радикалов кислорода, образующихся вследствие ишемического стресса.

В свою очередь оптимизация внутриклеточного энергообмена за счет уменьшения потребности клетки в кислороде при сохранении или активации синтеза АТФ, используя менее кислородоемкие метаболические процессы, включает в себя:

- непосредственное введение в клетку с последующим транспортом в митохондрию молекул АТФ либо промежуточных продуктов окисления глюкозы или ЖК;
- стимуляцию образования АТФ за счет анаэробного гликолиза;
- «переключение» энергетических аэробных цепей синтеза АТФ на кислородсберегающие процессы¹.

Основной причиной нарушения функций клетки и ее гибели при острой либо хронической ишемии является гипоксия, связанная с нарушением оксигенации ткани, обусловленной хроническим

или острым нарушением артериального кровотока вследствие стенозирования либо тромбирования сосуда. Нарушения внутриклеточного энергообмена связаны именно с недостаточностью кислорода, а не с дефицитом субстрата окисления — глюкозы, СЖК, в достаточном количестве присутствующих в клетке. Выполненные в 60–80-е гг. XX в. работы показали, что введение различными путями в ишемизированную ткань глюкозы фактически не влияло на выживаемость клеток, в то время как оксигенация приводила к существенному улучшению состояния ишемизированной ткани.

История создания кардиопротекторных препаратов насчитывает несколько десятилетий. На первых порах попытки цитопротекции, направленные на увеличение жизнеспособности миокарда в условиях ишемии, сводились к применению энергоемких субстратов, занимающих промежуточное положение в цикле окисления глюкозы и потому требующих меньше кислорода для своего окисления и получения АТФ. Проводились попытки непосредственного введения в кровоток молекул АТФ (трифосадеин) и их предшественников (рибоксин, АМФ — аденозинмонофосфат) или других соединений, имеющих макроэргические фосфорорганические связи (фосфокреатин). Однако клинические исследования подтвердили бесперспективность такого пути цитопротекции в связи с невозможностью доставки достаточного объема энергоемких субстратов в митохондрии клеток, где происходит энергообмен, или необходимостью постоянного введения огромных доз таких препаратов для обеспечения ишемизированных клеток

¹ Окисление глюкозы в метаболической цепи синтеза АТФ требует на одну молекулу АТФ на 35–40% кислорода меньше, чем при окислении ЖК, 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 (около 15–20%), активный транспорт которых требует АТФ, дефицитного в условиях гипоксии.

непосредственно энергетическим субстратом. Безуспешными оказались и попытки активации внутриклеточного анаэробного гликолиза в связи с малой энергоотдачей этого процесса [27, 32].

Так называемые «метаболические средства» — витамины В₁ и В₆, витаминно-аминокислотные комплексы, содержащие L-карнитин, лизин и т.д., не дали сколько-нибудь ощутимых результатов при клиническом применении, а тиотриазолин, кверцетин не получили достоверной доказательной базы своей эффективности [1, 8]. Малоизученным и не имеющим в настоящее время статуса лекарственного средства является цитохром С (один из компонентов дыхательной цитохромной цепи, который способствует интенсификации транспорта протонов и электронов к цитохромоксидазе в дыхательной цепи при синтезе АТФ, что не сопровождается улучшением синтеза АТФ) [5, 48]. Оптимальный цитопротектор должен обладать как энергооптимизирующими (кислородсберегающими), так и антиоксидантными свойствами, позволяющими корректировать ключевые патогенетические звенья морфофункциональных нарушений миокарда при ишемии [23].

Классификация кардиоцитопротекторов

К сожалению, до настоящего времени не существует единой классификации кардиоцитопротекторов, а их систематизация сводится лишь к последовательному изложению [3, 20, 24]. Предпринимались попытки разделять указанные средства по химическому составу, но из-за их значительного разнообразия такое разделение не нашло применения у практикующих врачей. Ряд авторов предлагает разделять цитопротекторы по конечному результату их действия на клеточный метаболизм, что представляется вполне обоснованным [29]. Однако в этом случае в одну систематизацию попадают как медицинские препараты, так и биологически активные добавки либо отдельные химические соединения или комплексы аминокислот, не имеющие статуса лекарственных препаратов.

Учитывая имеющийся на сегодняшний день уровень знаний в области биохимии и патофизиологии клетки, развитие технологий синтеза органических соединений и возможности фармацевтической промышленности, нам представляется, что классификация современных кардиоцитопротекторов может выглядеть следующим образом.

Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта:

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы.
 - 1.1. Торможение окисления ЖК:
 - подавление β-окисления ЖК (триметазидин);
 - подавление транспорта ЖК 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 (малоэффективна), янтарная кислота).
3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиотриазолин) — мало разработаны и малоэффективны.
4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

Несмотря на достаточно внушительный перечень средств, которые по формальным признакам можно отнести к цитопротекторам, действенными противоишемическими средствами, эффект которых получил многократное экспериментальное и клиническое подтверждение, остаются препараты, оказывающие прямое воздействие на поддержание синтеза АТФ в условиях ишемии. Большинство из указанных средств обладают определенной антиоксидантной активностью, что позволяет им ограничивать проявления окислительного стресса при ишемии.

Выбор цитопротектора с позиций доказательной медицины

Большинство используемых в настоящее время кардиопротекторов (яркий представитель — Милдронат) разными путями блокируют β-окисление ЖК в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы. Триметазидин блокирует β-окисление ЖК в митохондриях за счет ингибирования 3-кетотацил-КоА-тиолазы, что стимулирует окисление глюкозы. Препарат снижает продукцию протонов и ограничивает внутриклеточное накопление ионов натрия и кальция, ускоряет обновление мембранных фосфолипидов, что определяет его мембраностабилизирующие свойства. Аналогичным действием обладает ранолазин, относящийся к неспецифическим блокаторам β-окисления ЖК [6, 44].

Применение триметазидина сопровождается небольшим накоплением в митохондриях недоокисленных ЖК, которые сами могут послужить субстратом для перекисного окисления, вызывая образование токсичных свободных радикалов. Ряд исследований не подтвердил реальную токсичность этих процессов, обнаружив способность препарата снижать перекисную модификацию внутриклеточных липидов [6], другие рассматривают такое «замусоривание» митохондрий как нежелательное явление.

Таких нежелательных эффектов лишен кардиоцитопротектор Милдронат. Он инактивирует образование карнитина (из γ-бутиробетайна за счет конкурентного ингибирования γ-бутиробетайнгидроксилазы),

который, в свою очередь, обеспечивает транспорт СЖК в митохондрии клетки. В результате ограничивается поступление в митохондрии СЖК, на окисление которых требуется много кислорода. Преимущество Милдроната состоит в том, что препарат опосредованно тормозит β-окисление СЖК в митохондриях, препятствуя транспорту ЖК в них. Милдронат не вызывает подъем концентрации недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК, предшествующих их β-окислению, которые могут служить источником образования токсических пероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии [48].

Применение Милдроната в кардиологии

В связи со всем вышесказанным цитопротектор Милдронат получил широкое распространение в лечении больных с хроническими формами ИБС и в качестве дополнения к стандартной антиангинальной терапии, что позволило повысить физическую толерантность больных, увеличить при пробах с физической нагрузкой пороговую мощность и объем выполненной работы, сократить потребность в сублингвальных нитратах, уменьшить частоту, продолжительность периодов ишемии и величину суммарного интеграла смещения сегмента ST при суточном мониторингировании электрокардиограммы [22, 36].

Одним из плеiotропных эффектов цитопротекторов, в частности Милдроната, является их липидкорректирующее действие — способность несколько уменьшать в крови уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что важно с позиций вторичной профилактики ИБС. Милдронат проявлял липидкорректирующую активность в экспериментальной модели атеросклероза у лабораторных животных, уменьшая содержание липидов в интима аорты [39]. Некоторые другие цитопротекторы ощутимого воздействия на липидный спектр крови людей не оказывают [37].

Эффективность цитопротекторов доказана у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом. Милдронат оказывает антиоксидантный эффект у таких пациентов и способствует улучшению сердечной деятельности на фоне диабетической кардиопатии [34, 35].

Учитывая, что в основе развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при ИБС лежит нарушение энергетического обмена в сочетании с

хроническим окислительным стрессом, перспективным представляется применение кардиопротекторов при ХСН. Отмечено позитивное влияние Милдроната на клиническое течение ХСН при ИБС [2, 9, 12, 15], что выражалось в улучшении систолической функции левого желудочка и повышении толерантности к физическим нагрузкам [48, 49].

Цитопротекторы служат важным элементом в комплексной терапии острого коронарного синдрома (ОКС), особенно эффективно их введение в ранние сроки от начала ангинозной атаки с использованием парентеральных (внутривенных) форм препарата. В настоящее время Милдронат является одним из наиболее распространенных кардиопротекторов при ОКС².

Также применение Милдроната при острой коронарной патологии сопровождается улучшением прогноза в госпитальный период [31].

Клинически оправданным представляется введение цитопротекторов в пред- и постоперационном периоде при плановой ангиопластике у больных стенокардией для коррекции реперфузионных аритмий. Доказано, что Милдронат в большей степени, чем триметазидин, снижает уровень в крови липопероксидов за счет активации антиоксидантных ферментов [13, 14] и улучшает функциональную активность миокарда в послеоперационном периоде [1, 44].

Описана способность Милдроната повышать эффективность гипотензивной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ), улучшать суточный профиль артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертензией, снижать выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, уменьшать число лиц с наиболее опасными, с точки зрения развития инсульта, ночными профилями артериального давления («найт-пикер», «овер-диппер») [40]. При длительном применении Милдронат ускоряет деремоделирование левого желудочка на фоне достижения целевого уровня АД [33].

Милдронат в практике невролога

Механизмы реализации вегетативной активности цитопротекторов остаются до конца не изученными, но могут быть обусловлены нейропротекторной активностью Милдроната. Это позволяет с успехом использовать препарат при остром нарушении мозгового кровообращения и хронических церебральных дисциркуляциях. Применение Милдроната в

² Согласно международному многоцентровому исследованию EMIP-FR (2000), внутривенное применение триметазидина при остром инфаркте миокарда не оказало достоверного влияния на течение, частоту осложнений и исходы острого инфаркта миокарда, в связи с чем парентеральные формы триметазидина для использования в неотложной кардиологии не производятся [50].

комплексном лечении острого периода ишемического инсульта ускоряет восстановление двигательных, чувствительных и координаторных функций, способствует нормализации и восстановлению мнестических способностей, фразовой речи, чтения, письма, снижает выраженность очагового неврологического дефицита, бытовой и социальной дезадаптации, улучшает исходы болезни [25]. При хронической дисциркуляторной энцефалопатии Милдронат улучшает нейродинамические и регуляторные функции головного мозга [36].

Настоящее и будущее цитопротекторов

В связи с очевидностью вовлечения в практически любой патологический процесс целого ряда структур организма, а также относительно недавним широким внедрением в клиническую практику антиоксидантов-цитопротекторов представляется весьма актуальным изучение их влияния не только непосредственно на патогенетические факторы ишемического процесса, но и на различные органы и системы. Например, учитывая, что поврежденные при остром инфаркте миокарда ткани инициируют иммунный ответ, активирующий свободнорадикальные процессы, которые непосредственно влияют на исход ишемической атаки и прогноз заболевания, новым направлением исследования фармакодинамики кардиоцитопротекторов в настоящее время является оценка их влияния на иммунологический статус. Уже выявлено, что Милдронат дополнительно улучшает показатели врожденного иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов в крови [7].

Если говорить о перспективах развития цитопroteкции как направления фармакотерапии, то, по нашему мнению, более детальное изучение и широкое применение уже известных препаратов этой группы (в частности, Милдроната) является весьма целесообразным. Это связано с тем, что вновь появляющиеся препараты либо слишком мало изучены, либо недоступны отечественным пациентам (например, зарегистрированы только в зарубежных странах), либо не зарегистрированы как лекарственные препараты (представлены как биологически активные добавки). Зачастую мы наблюдаем сочетание этих причин.

Выводы

На сегодняшний день кардиоцитопротекторы являются новым направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с относительной «молодостью» этой группы препаратов они, в отличие от классических антиангинальных средств, пока не располагают столь внушительной доказательной базой. Однако на примере Милдроната

ясно, что имеющиеся в настоящее время результаты его клинической эффективности и фактическое отсутствие ощутимых нежелательных явлений свидетельствуют о перспективности применения кардиоцитопротекторов в составе комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии.



Список литературы

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности. Киев, 2000. С. 159.
2. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата Милдронат для лечения острого инфаркта миокарда // Клини. геронтол. 1996. № 1. С. 3–7.
3. Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом // Словокофармаревию. 1997. Т. 7. № 2. С. 38–44.
4. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 157 с.
5. 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. С. 25–29.
6. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские Медицинские Вести. 2008. Т. 13. № 2. С. 36–41.
7. Гаврилюк Е.В., Шебан Л.И., Конопля Е.Н., Михин В.П. Нарушения иммунного статуса у больных ишемической болезнью сердца // Аллергология и иммунология. 2008. Т. 9. № 1. С. 41.
8. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс, 1993. 254 с.
9. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчи́ль О. Возможности использования метаболического корректора Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией // Медицина неотложных состояний. 2007. № 1 (8). С. 73–78.
10. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед, 2006. 254 с.
11. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. 2003. № 4. С. 70–74.
12. Голоколенова Г.М. Опыт применения Милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991. Вып. 19. С. 159–163.
13. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора Милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации // Российский кардиологический журнал. 2009. № 1 (75). С. 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 // Российский кардиологический журнал. 2009. № 2 (76). С. 54–58.
15. 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. С. 80–84.
16. 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.
 17. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. Т. 40. № 2. С. 14–17.
 18. Калвиньш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. 2002. № 3. С. 3–15.
 19. 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.
 20. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. 2008.
 21. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007.
 22. Кошельская О.А. Влияние Милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск: Томская медицинская академия, 1990. 23 с.
 23. Ланкин В.З., Тухазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М.: РКНПК МЗ РФ, 2001.
 24. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуrow Е.А. и др. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина, 1994. 319 с.
 25. 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). С. 55–63.
 26. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.
 27. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994. С. 58–77.
 28. 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. Т. 9. № 6. С. 202–205.
 29. Недошви́н А.О. Миокардиальный цитопротектор Милдронат в кардиологической практике. <http://meddd.ru/kardiologiya/optimizatsiya-energeticheskogo-metabolizma-u-bolnyih-/miokardialnyi-y-tsitoprotektor-mildronat-v-terapii>.
 30. 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.
 31. Рысев А.В., Загашвили И.В., Шейпак Б.Л., Литвиненко В.А. Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда // Terra Nova. 2003. № 1. С. 12–14.
 32. Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Купавна, 1994. 39 с.
 33. Сисакян А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартамом на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертензией // Медицинский Вестник Эребуни. 2007. № 1 (29). С. 85–91.

34. 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). С. 69–75.
35. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Т.П. 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). С. 45–51.
36. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната // Фарматека. 2005. № 13. С. 99–104.
37. Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10 (1). С. 1–4.
38. 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. С. 75.
39. Тюриков П.Ю. Оценка клинко-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2004. № 3. С. 57–59.
40. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние Милдроната на функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией // Человек и его здоровье, курский научно-практический вестник. 2009. № 2. С. 125–129.
41. 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. С. 45–50.
42. Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике // Русский медицинский журнал. № 2. С. 112–114.
43. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // Rev. Port. Cardiol. 2000. № 19 (Suppl. 5). P. 35–9.
44. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischaemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. № 43. P. 1375–82.
45. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. 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. Vol. 289. № 19. P. 2560–2572.
46. Denisov E.T., Denisova T.G. Handbook of Antioxidants. NY: CRC Press, 2002. 185 p.
47. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension // Hypertension. 1990. Vol. 16. № 1. P. 89–101.
48. 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.
49. Primates P., Brookes M., Poulter N.R. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998 // Hypertension. 2001. Vol. 38. P. 827–832.
50. 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. Vol. 21. P. 1537–1546.

С.С. Якушин, Е.В. Филиппов

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии

УДК 616. 12-07/-08

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И СОЧЕТАННАЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Резюме

Статья посвящена вопросам диагностики и лечения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в сочетании с наиболее распространенными кардиологическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия). Показано, что сочетание гипертрофической кардиомиопатии с другой кардиологической патологией может ухудшать прогноз у таких пациентов.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Abstract

Article is devoted to the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy in conjunction with the most common cardiac disease (ischemic heart disease, chronic heart failure, hypertension). Shown that the combination of hypertrophic cardiomyopathy with cardiac pathology other may worsen the prognosis for these patients.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, chronic heart failure, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Впервые ГКМП была описана в 1958 г., однако изучение данной патологии остается актуальным по сей день. Наиболее распространенным термином, характеризующим данную патологию, до последнего времени был «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз». В 2003 г. вышли первые и пока единственные международные клинические рекомендации по классификации, диагностике и лечению ГКМП [10]. Диагностика ГКМП, учитывая относительную редкость ее распространения и различные клинические варианты, представляет в ряде случаев определенные сложности.

Данная статья посвящена особенностям диагностики и лечения ГКМП в сочетании с другой кардиологической патологией, т.к. в таких случаях для практикующего врача при отсутствии генотипирования дифференциальная диагностика особенно затруднительна; кроме того, в отдельных случаях сохраняется представление, что ГКМП не может сочетаться с другими кардиологическими заболеваниями, в т.ч. также сопровождающимися гипертрофией миокарда левого желудочка.

Эпидемиология ГКМП

Распространенность ГКМП, по данным различных популяционных исследований, составляет 1:500 (по результатам обследования 15 137 человек в Миннесоте в возрасте 16–87 лет ГКМП была выявлена в

0,49% случаев) [8, 10]. В нашей стране такие исследования не проводились, но, условно экстраполируя данные американских коллег на Россию, можно предполагать, что около 285 000 наших сограждан могут страдать ГКМП, что, безусловно, превышает количество больных в РФ, которым устанавливается диагноз ГКМП, несмотря на отсутствие статистической информации.

Этиология и диагностика

Этиологическими факторами ГКМП являются генетические мутации сердечного саркомера (до 35% всех случаев — мутации генов тяжелых цепей β-миозина) [11]. Генетическая перестройка в саркомере влечет за собой рост массы миокарда сердца и развитие выраженной гипертрофии, которая является патоморфологическим субстратом ГКМП (рис. 1) [5, 11]. На гистологическом уровне ГКМП проявляется дезорганизацией мышечных волокон миокарда (феномен disarray, рис. 2).

Выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) ведет к обструкции выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ). Клинически обструкция выявляется по характерному систолическому шуму в 3–4-м межреберье у левого края грудины, усиливающемуся в положении стоя. Отрицательные зубцы Т на электрокардиограмме (ЭКГ) также