

## **АКТИВАТОРЫ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИБС?**

*О.В. КОРКУШКО, д. мед. н., профессор;*

*В.Б. ШАТИЛО, д. мед. н.;*

*В.А. ИЦУК, к. мед. н.;*

*В.А. КОЗЛОВСКИЙ*

*(ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», г. Киев)*

В последние годы в рекомендации Рабочей группы Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной стенокардией (2006) в качестве базисной терапии введен класс активаторов калиевых каналов. Именно группа активаторов калиевых каналов стала объектом всестороннего изучения, поскольку представляет интерес в связи с возможностью терапевтического влияния на процессы, направленные на формирование особого состояния миокарда – прекондиционирования.

Развитие прекондиционирования миокарда приводит к значительному ограничению зоны инфаркта, уменьшению ультраструктурных повреждений, снижению частоты развития аритмий. Процесс прекондиционирования протекает в 2 стадии: ранняя (во время которой запускается каскадный медиаторный механизм, приводя к развитию ишемического прекондиционирования) и поздняя – «второе окно защиты» – повышает толерантность в отношении летальной ишемии миокарда через 24 ч. длительностью до 72 ч. В механизмах отдаленного прекондиционирования первостепенное значение имеет активация А1-рецептора аденозина, модулирующее влияние системы, генерирующей NO, и, связанной с этим, активации синтезов белков теплового шока (HSP – heat shock protein).

Оксид азота (NO) в развитии отдаленного (позднего) ишемического прекондиционирования выступает модулятором механизмов его развития. При этом различные изоформы NO-синтазы (NOS) имеют различное назначение: зависящая от кальция эндотелиальная (eNOS), инициирует ишемическое прекондиционирование в ранней фазе, и независимая от кальция индуцибельная (iNOS), генерирующая NO определяет развитие защиты миокарда против ишемии во второй день. С прикладной точки зрения важно, что многие фармакологические агенты (модуляторы NO, агонисты рецепторов аденозина, агонисты опиоидных рецепторов), как и ишемия, вызывают позднюю фазу ИП.

В исследовании показано, что дробное повторное внутривенное введение аденозина «вводит» миокард в состояние резистентности к ишемии, сравнимое по эффективности с действием второго защитного окна и длящееся несколько недель.

Эти данные подтверждаются с позиций «доказательной медицины». В клинических трайлах AMISTAD I (1999) и AMISTAD II (2005) аденозин в достаточной дозе на 57% уменьшал размер инфаркта у больных с передним инфарктом миокарда. Кроме того, аденозин показал себя перспективным как дополнение к кардиоплегии.

Недостатком естественного активатора А1-рецепторов аденозина, следует считать неудобство применения, связанное с необходимостью внутривенного введения через инфузомат под тщательным контролем показателей гемодинамики, а также быстрой деградацией препарата в кровеносном русле. Поэтому, перспективным направлением является создание веществ, подобных аденозину, но имеющих благоприятный фармакокинетический профиль. Именно такой является субстанция магладена – аденозин-трифосфато-Мд(11)-глюконат, входящая в состав комбинированного препарата Адвокард® производства фармацевтической фирмы «ФарКоС» (Украина).

Терапевтическая активность Адвокарда® обусловлена активацией пуриновых (аденозиновых) рецепторов, стимуляцией АТФ-чувствительных калиевых каналов под воздействием магладена-аденозин-5'-трифосфатоглюконато-магния (II) тринатриевой соли. Это угнетает входение ионов кальция в клетки, что проявляется антиишемическим, мембраностабилизирующим действием и

антиаритмическим эффектом.

В состав Адвокарда® входит мол-сидомин, который выступает в роли модулятора (а не донатора) эффектов NO, связанных со стимуляцией процессов прекондиционирования активацией аденозиновых рецепторов магладеном. Таким образом, Адвокард® проявляет, в первую очередь, свойство цитопротектора, а уже, во-вторых, оказывает положительное влияние на показатели системной гемодинамики: стимуляция пуриновых рецепторов сопровождается дилатацией мелких артериол, а мол-сидомин расширяет вены среднего диаметра, поэтому такое потенцирование является гемодинамически выгодным для организма.

Фолиевая кислота, которая входит в состав Адвокарда®, снижая уровень гомоцистеина, проявляет антиатеросклеротическое действие. Результаты мета-анализа (2007) демонстрируют, что фолиевая терапия снижает риск развития фатального инсульта, хотя и не влияет на коронарные события.

По результатам исследований, Адвокард® оказывает антиишемическое действие, улучшает метаболизм миокарда. Применение препарата у больных ИБС со стабильной стено-кардией напряжения ФК показало его безопасность и эффективность: уменьшение эпизодов ишемии миокарда по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. В то же время пока мало данных об эффективности и переносимости препарата у пациентов старших возрастных групп. Нами было проведено изучение влияния курсового приема Адвокарда® у 10 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II ФК (средний возраст  $67,6 \pm 3,5$  лет) на клиническое течение симптомов ишемической болезни сердца и толерантность к физической нагрузке по сравнению с плацебо. Исходя из дизайна исследования, до проведения исследования в течение 4 недель больные контролировано принимали стандартную терапию ИБС, включающую ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут., лизиноприл (10 мг/сут.). Пациентам трижды проведен тредмил-тест по протоколу Bruce: после контролируемого 4-недельного приема препаратов базисной терапии, через 2 недели приема базисной терапии и плацебо (по 1 таб. 3 раза в день сублингвально), а также через 2 недели приема базисной терапии и Адвокарда® (по 1 таб. 3 раза в день сублингвально). В течение приема плацебо и Адвокарда® в сочетании с препаратами базисной терапии больные вели дневник, в котором отмечали выраженность клинических симптомов и приема нитратов короткого действия (нитроглицерина).

Статистическая обработка полученных результатов проведена программой Бт.ат1Бт1са 6.0. Учитывая ненормальное распределение показателей, результаты представлены в виде медианы с указанием интерквартильных отрезков. Для оценки достоверности различий между группами использовали тест Вилкоксона, результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Прием Адвокарда® показал его хорошую переносимость. Только у одного испытуемого возникла головная боль в первые три дня приема препарата. Трое пациентов, у которых ранее была отмечена непереносимость нитратов в виду развития острой головной боли, лечение Адвокардом® перенесли удовлетворительно, развитие болевого синдрома не отмечали. В период приема Адвокарда® отмечена явная тенденция к улучшению клинического течения заболевания, в то время как прием плацебо существенно на симптомы стенокардии не влиял.

По данным пробы с физической нагрузкой, после приема плацебо длительность нагрузки на тредмиле не изменилась, в то время как после курсового лечения Адвокардом® время проведения пробы достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось на 61 (5-72) секунду по сравнению с приемом только препаратов базисной терапии ИБС (таблица).

Основні	Можливі	Маловірогідні
Інфекції		
Цитомегаловірусна	Значні дози алкоголю	Сперміциди
Герпетична	Біопсія хоріону	Вакцина проти червонички
Червоничка	Карбамазепін	Метронідазол
Інфекційна еритема	Ерготамін	Діоксин
Сифіліс	Гіпервітаміноз А	Аспірин
Токсоплазмоз	Свинець	Бендектин
Інфекції, викликані вірусом varicella-zoster	Прімідон	Інгаляційні анестетики
Опромінення	Дісульфірам	Наркотики (виняток – кокаїн)
Радіоактивні опади	Стрептоміцин	Випромінення телевізора або монітора комп'ютера
Лікування радіоактивним йодом	Дефіцит цинку	
Променева терапія		
Алкоголізм		
Кокаїнізм		
Вдихання толуолу		
Куріння		
Ендемічний зоб		
Дефіцит фолієвої кислоти		
Тривала гіпертермія		
Фенілкетонурія		
Андрогенсекретуючі пухлини		
Некомпенсований цукровий діабет		
<b>Лікарські засоби</b>		
Метотрексат		
Андрогени		
Каптоприл		
Варфарін		
Циклофосфамід		
Діетилстільбестрол		
Вальпроєва кислота		
Триметадін		
Талідомід		
Тетрацикліни		
Пеніциламін		
Літія карбонат		
Еналаприл		
Йодиди		
Тіамазол		
Ртуть		

**Рис. Дизайн дослідження: V1, V2, V3, V4 – візити, БТ – базисна терапія ІБС**

Как видно из приведенной таблицы, Адвокард® обладает способностью повышать толерантность к физической нагрузке, что, по-видимому, обусловлено развитием явления прекоондиционирования, которое было продемонстрировано ранее в эксперименте. Отмечен также умеренный гипотензивный эффект как в покое, так и при физической нагрузке. Об улучшении гемодинамического обеспечения физической нагрузки под воздействием препарата свидетельствует тенденция к снижению ЧСС на 3 минуты проведения тредмила.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что прием комбинированного препарата Адвокард является безопасным и хорошо переносится больными со стабильной стенокардией II ФК. Препарат способствует повышению толерантности к физической нагрузке, а также умеренному снижению артериального давления. Полученные результаты позволяют рекомендовать прием Адвокарда больным ИБС со стабильной стенокардией напряжения как дополнение к препаратам стандартной терапии.

**Таблица****Длительность пробы с физической нагрузкой по протоколу Bruce и ее гемодинамическое обеспечение до и после курсового приема Адвокарда**

Критичні періоди ембріогенезу	Види порушення розвитку ембріона і плода
преембріональний (розвиток і дозрівання статевих клітин)	<i>гаметопатії</i> (ушкодження статевих клітин та гамет до запліднення)
запліднення	<i>бластоцистопатії</i> (від запліднення до імплантації 2-тижневого ембріона)
передімплантаційний та імплантації	
органогенезу та плацентації	<i>ембріопатії</i> (від 3 до 10—12 тижнів гестаційного віку)
плодовий (фетальний)	<i>фетопатії</i> (від 10—12 тижнів до кінця вагітності).

**Примечания: БТ – базисная терапия ИБС, \* –  $p < 0,05$ , достоверность отличий при сравнении с приемом только базисной терапии, \*\* –  $p < 0,05$ , достоверность отличий при сравнении с приемом базисной терапии и плацебо.**