

О.В. Солейко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

# Моніторинг ризику кардіотоксичності у пацієнтів із серцево-судинною коморбідністю в умовах сезону ГРВІ: можливості мельдонію

Поєднана соматична патологія характерна для сучасного хворого. Ядром коморбідності, провідними нозологіями, що формують глобальний тягар хвороб, є хвороби системи кровообігу (Амосова Е.Н., 2001; Зербіно Д.Д. та співавт., 2004; Горбась І.М. та співавт., 2005). Європейська політика «Здоров'я для всіх на XXI століття» та Міжнародна програма профілактики неінфекційних захворювань (CINDI) передбачають впровадження ефективних високоякісних профілактичних і лікувально-діагностичних стратегій, з одного боку, та повноту вивчення явищ, що досліджуються, і встановлення зв'язків «причина–наслідок» між нозологічними групами — з іншого.

Вагомий пласт досліджень — пошук механізмів імунної відповіді в патогенезі атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС) та їх ускладнень. Зокрема зазначаються виражені зміни імунобіологічної реактивності організму, що проявляється підвищеною активністю гуморального імунітету в поєднанні з дефіцитом Т-супресорів (Шевченко О.С., 2005), значущу роль підвищення ліпопротеїдів (ЛП) ІgА у хворих із початковими проявами хронічної серцевої недостатності (СН), спричиненої атеросклеротичним імунним запаленням (Рудык Ю.С., Гаргин В.В., 2003).

Як локальне, так і системне запалення, що є характерним для атеросклерозу, мають всі ознаки автоімунного і можуть ініціюватися модифікованими ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдами дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Останні набувають автоімунних властивостей і здатні ініціювати імунну відповідь. Розвиток запалення суттєво полегшується завдяки тому, що обом класам ЛП притаманні хемоатрактантні властивості щодо моноцитів і Т-клітин, що приводить до фокальної адгезії останніх на ендотелії й трансміграції в інтиму (Nilsson J. et al., 1998).

Встановлено, що титр антитіл до окиснених ЛПНЩ підвищений у пацієнтів з ангіографічно верифікованою ІХС на 60% при одно-судинному ураженні та приблизно у 2 рази більше — при багатосудинному, що є також маркером нестабільності атеросклеротичної бляшки (АБ) і передвісником розвитку гострих коронарних подій (Inoue T. et al., 2003). Надриви АБ, які призводять до інфаркту міокарда, не обов'язково відбуваються в ділянці максимального стенозування коронарних артерій, а навпаки, часто трапляються в місцях невеликих звужень — менше 50% за даними ангіографії (Мазур Н.А., Швець О.В., 2000; Kirm R.W. et al., 2000).

В останні роки в патогенезі атеросклерозу і клінічному перебігу ІХС все більша роль відводиться хронічним інфекціям (Espinola-Klein C. et al., 2002). Клінічними дослідженнями неодноразово підтверджено, що вплив інфекційного процесу на атеросклероз значною мірою визначається наявністю поєданого впливу ряду патогенів, а не властивостями будь-якого з них. При ІХС ендотелій виступає в ролі першочергового органамішені, оскільки ендотеліальне вистилання судин бере участь у регуляції судинного тону, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі чинників запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції (Khairy P. et al., 2003; Замбон А., 2006).

При фізіологічному старінні внаслідок морфофункціональних змін ендотелію, змін у нейрогуморальній регуляції розвивається ендотеліальна дисфункція з підтвердженням зниження рівня NO і простагліну при одночасному підвищенні рівня ендотеліну-1 і тромбосану А<sub>2</sub>; зниження протизапальної активності з відповідним зниженням рівня протизапальних цитокінів та підвищенням рівня адгезивних молекул.

Поки сучасна наука веде дискусію про вплив загального патогенного навантаження хронічних інфекцій на розвиток і прогресування атеросклерозу, визначальною реальністю XXI ст. стало зіткнення

неінфекційних та інфекційних епідемій на полі битви проти здоров'я людства. Відповідно, зростання інтересу до проблеми впливу гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) на перебіг хронічних серцево-судинних захворювань (ССЗ) не позбавлене доказового підґрунтя. Так, у ретроспективному аналізі історій хвороб 541 пацієнта з ІХС та ГРВІ виявили, що у групі хворих із постінфарктним кардіосклерозом та ГРВІ загострення ІХС діагностувалося вдвічі частіше, а гострий інфаркт міокарда виникав утричі частіше порівняно з пацієнтами із постінфарктним кардіосклерозом без супутньої ГРВІ (Жукова Ю.В. і соавт., 2008).

Зростання смертності від ІХС було зафіксовано саме у несприятливих щодо ГРВІ пори року. Так, у періоди епідемії грипу щотижневий рівень смертності зростає до 20%, у періоди епідемії ГРВІ неуточної етіології — до 12%. Найвразливішу вікову категорію серед чоловіків становили особи віком старше 50 років, серед жінок — старші за 60 років (Філіппов А.Е., 2006). Морфологічним підґрунтям таких досліджень є виявлення РНК вірусів грипу (H1N1 та H3N3) в АБ та, відповідно, забезпечення прогресування атеросклерозу як шляхом персистенції даної інфекції в АБ, так і шляхом активації автоімунних механізмів (Плесков В.М. і соавт., 2003; Gurevich V.S. et al., 2005).

У дослідженні J.L. Bouman та співавторів (2002) були продемонстровані прокоагулянтні властивості інфікованих вірусом грипу моноцитів, активація синтезу прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 та ІЛ-8, що здатні викликати як локальне, так і системне запалення та ставати причиною розриву АБ. Так само, як хронічні інфекції, ГРВІ здатні транзитивно змінювати функцію ендотелію, що було продемонстровано в дослідженні S. Marchesi (2005), де в популяції здорових чоловіків під час грипу виявлялося вірогідне підвищення рівня С-реактивного білка, загального холестерину, тригліцеридів та молекул адгезії до ендотелію. Дані дослідження стали основою для висновку щодо вірусу грипу як предиктора нестабільності АБ, фактора, що спричиняє її розрив, утворення тромбу та оклюзії просвіту коронарної артерії. Подальші клінічні дослідження в цьому напрямку продемонстрували, що ГРВІ у пацієнтів із ІХС під час госпіталізації ускладнювали перебіг гострого коронарного синдрому, у тому числі формуючи так звану додаткову смертність (Жукова Ю.В. і соавт., 2008). У зв'язку із цим пошук захисту від ГРВІ в осіб із наявною ІХС є надзвичайно актуальним. Проте нове десятиліття XXI ст. сформувало нову проблему — появу нових генерацій вірусів SARS-CoV, SARS-CoV-2, що доклали свій патогенний внесок у дестабілізацію АБ. Серед вивчених механізмів цього процесу сьогодні обговорюються зниження експресії АПФ-2 із дисрегуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, незбалансована відповідь Т-хелперів 1-го та 2-го типу, що забезпечують цитокінову «бурю»; гіперперфузія, підвищена судинна проникність, ангіоспазм, дихальна дисфункція, підвищення концентрації лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламіну, фосфатидилгліцерину, вільних жирних кислот (ВЖК). У свою чергу, на тлі високих концентрацій ВЖК (у плазмі крові >1400 нмоль/л) смерть

виникає протягом 6 год після появи першого больового нападу, що зумовлено пошкоджувальною дією ВЖК на синтез і транспорт АТФ у кардіоміоцитах при ішемії.

За даними звіту Китайського центру з контролю та профілактики захворювань щодо смертності при COVID-19 та супутній серцево-судинній патології у 2019 р., середній коефіцієнт смертності становив 2,4%, за наявності артеріальної гіпертензії — 6%, цукрового діабету — 7,3%, серцево-судинної коморбідності — 10,5%. Епідеміологічні дані щодо COVID-19 у США продемонстрували різке збільшення кількості госпіталізацій, зокрема до реанімаційних відділень, та смертності у віковому діапазоні 65–74 роки, на який припадає найбільше коморбідне навантаження. Тому у висновках метааналізу 8 досліджень (n=48 248) COVID-19 щодо ризиків, асоційованих із SARS-CoV-2 у пацієнтів із серцево-судинною патологією визначено, що наявність ССЗ не асоційована з вищим ризиком зараження коронавірусом, проте, можливо, асоційована з вищим ризиком ускладнень за умов приєднання інфекції. Головними факторами, асоційованими з несприятливим прогнозом, є похилий вік, підвищені рівні D-димеру, високий показник за шкалою SOFA, що включає в собі одного з оцінюваних індикаторів рівень середнього артеріального тиску і потребу у вазопресорній підтримці.

Актуальні умови перебігу хронічних ССЗ при поліморбідності водночас із запровадженнями у XXI ст. заходами у вигляді розширення напрямів застосування препаратів гемодинамічного впливу, усвідомлення їх дозозалежних властивостей, введення ефективних високоякісних профілактичних та лікувально-діагностичних методик (вплив на особливості способу життя та навколишнього середовища, виявлення і зниження рівнів факторів ризику в осіб, схильних до того чи іншого захворювання, запобігання прогресуванню захворювань, їх виявлення на ранніх стадіях) потребують додаткових стратегій енергетичного захисту на клітинному рівні. Сучасні наукові погляди на патогенез ІХС та метаболічні порушення в міокарді, що виникають внаслідок ішемії, вимагають зосередити увагу не лише на процесах у коронарних артеріях, але й на процесах, що відбуваються в кардіоміоцитах. Цей підхід особливо актуальний у лікуванні ускладнених форм ІХС. Яскравим прикладом цього став феномен «запаморочення від успіхів» — парадоксального збільшення кількості пацієнтів із хронічною СН на тлі успіхів лікування ІХС. Одним із головних механізмів розвитку СН та її рефрактерності до інотропних впливів є енергодефіцитний стан серця. А розповсюджена патологія внутрішніх органів додає свій негативний внесок у зниження скоротливої здатності міокарда. Лікарські засоби в таких умовах поліморбідності мають забезпечувати багатовекторний механізм дії, у тому числі вплив на загальні ключові патогенетичні ланки захворювань; гармонізацію діяльності життєзабезпечуючих органів і систем; енергетичний захист на рівні клітинного метаболізму, іонного гомеостазу, впливу на структуру та функцію клітинних мембран; мінімальну побічну дію; комплементарний підхід: корисний — рекомендації.

В умовах сезону ГРВІ особливої уваги потребує моніторинг ризику кардіотоксичності у вигляді обмеження швидкості окиснення ВЖК для більш економного використання кисню; обмеження накопичення ВЖК у мітохондріях, що дозволяє відновити внутрішньоклітинний транспорт і використання АТФ, активації захоплення та окиснення глюкози. До препаратів саме з таким механізмом дії належить мельдоній (препарат Мілдронат®) — 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат — структурний аналог природного метаболіту  $\gamma$ -бутиробетайну. Механізм дії препарату Мілдронат® пов'язаний з інгібуванням впливом на  $\gamma$ -бутиробетайнгідроксилазу, у результаті чого порушується розпад  $\gamma$ -бутиробетайну до карнітину. Це призводить, з одного боку, до зниження рівня карнітину, з другого — до накопичення  $\gamma$ -бутиробетайнгідроксилази. Зниження рівня карнітину гальмує карнітинзалежний транспорт ВЖК у клітину на 30–40%. При цьому активується альтернативний механізм енергозабезпечення — гліколіз і цикл Кребса. Зниження транспорту ВЖК до клітини в умовах ішемії перешкоджає руйнації клітинних оболонок, поновлює транспорт АТФ з мітохондрій у місця використання, сприяє використанню хімічно пов'язаного кисню (Карпов Р.С. і соавт., 2000).

Перевагами препарату Мілдронат® порівняно з іншими засобами цитопротекції міокарда є його здатність до стимуляції не тільки глюкози, але й інших сахарів (гексоз), що таким чином сприяє використанню більшої кількості субстратів для отримання енергії. Окиснення препаратом Мілдронат® сахарів не призводить до накопичення молочної кислоти в тканинах, оскільки піруват використовується

в циклі трикарбонових кислот. Мілдронат® стимулює Са-АТФазу саркоплазматичного ретикулуму, зменшує зумовлене ішемією зниження концентрації АТФ, АДФ, креатинфосфату і запобігає вираженому підвищенню вмісту ацетил-Ко-А; здійснює дилатуючий вплив на периферичні та вільні артерії та підсилює синергізм інгібіторів АПФ (Дзерве В.Я., Калвіньш І.Я., 2016).

Специфічний вплив цього препарату здатний підвищити толерантність тканин організму до гіпоксії, особливо тканин нирок, головного мозку і скелетних м'язів, гіперперфузії яких у найвищому ступені зумовлює клінічну симптоматику хронічної СН (Дзерве В. і соавт., 2005). Крім того, відомо, що Мілдронат® сприяє покращенню умов транспорту кисню за рахунок впливу на лігандний спектр гемоглобіну, механічну резистентність еритроцитів і реологічні властивості крові (Сисецкий А.П. і соавт., 1992). Таким чином, Мілдронат® виявляє стимулюючий вплив і на екстракардіальні механізми компенсації гемодинамічних розладів, відповідаючи вимогам до оптимізації лікування коморбідних пацієнтів, зокрема кількісної мінімізації фармакологічних засобів з їх поліфармакодинамікою та узгодженості лікувального комплексу з усіма супутніми захворюваннями. Протягом останніх років опубліковані експериментальні дані, згідно з якими карнітин може бути пов'язаний із синтезом проатерогенних метаболітів в організмі (Дамбровська М. і соавт., 2014). Кишкові мікроорганізми у процесі метаболізму карнітину синтезують триметиламін (Koeth R.A. et al., 2013), який у подальшому в печінці під впливом флавінозалежної монооксигенази (FMO), окиснюється, утворює триметиламін-N-оксид (ТМАО). Підвищені концентрації ТМАО пов'язані з розвитком атеросклерозу та ризиком серцево-судинних ускладнень (Lipinsh E. et al., 2011). Мілдронат® знижує як концентрацію карнітину в плазмі крові людини, так і концентрацію ТМАО, сприяючи виведенню останнього із сечею (Dambrova M. et al., 2013).

Цікавим сегментом  $\gamma$ -бутиробетайнового механізму препарату Мілдронат® є забезпечення імунного захисту шляхом нормалізації кількості циркулюючих імунних комплексів, зменшення кількості еозинофілів, зниження вмісту IgE, підвищення вмісту IgA, нормалізацію кількості Т-супресорів та Т-хелперів (Сафронова Л.С. і соавт., 1992). У контексті противірусної вакцинації досліджувалася та була доведена імунотропна дія цього препарату (Кубарь О.І. і соавт., 1992).

Біохімічними перевагами препарату Мілдронат® є обмеження транспорту через мембрани мітохондрій виключно довголанцюгових ЖЖ; запобігання накопиченню в мітохондріях активованих форм ЖЖ — ацил-КоА та ацилкарнітину, їх шкідливого впливу на транспорт АТФ і клітинні мембрани; відсутність токсичного впливу на дихання мітохондрій (Калвіньш І.Я., 2001). Ці властивості дозволяють розширити усвідомлення палітри його дії від цитопротекції в широкому сенсі (карнітинінгібуючий механізм) до моніторингу ризику кардіотоксичності (P-FOX-механізм), від вазопротекції ( $\gamma$ -бутиробетайновий механізм) до тендітних механізмів імунного захисту через біосинтез фізіологічно регульованої кількості NO. А його вплив на АБ, профілактику її дестабілізації багатогранно реалізується як через інгібіцію окиснення ЖЖ, так і через зниження концентрації проатерогенного метаболіту ТМАО.

Ті інтелектуальні ресурси, які ми витрачаємо на побудову декількох шляхів досягнення мети, будуть компенсовані відчуттям невразливості та подальшою ефективністю.

Список використаної літератури — [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)



Представництво «АС «Гріндекс» в Україні:

03040, Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3

Тел.: +38 (044) 498-42-32

E-mail: [grindeks@ukr.net](mailto:grindeks@ukr.net)