

К ВОПРОСУ О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ В ЭПОХУ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

М.Н. Долженко, д. мед. н., профессор

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

«...Мне представляется очень важной и оправданной идея о том, чтобы у ряда пациентов с ишемической болезнью сердца (высокого риска) рассматривать препараты с кардиоцитопротекторным механизмом действия не как адъювантную терапию (которую можно назначить, а можно и не назначать), а как средство основного комбинированного лечения».

**чл.-корр. НАМН Украины, профессор А.Н. Пархоменко
о роли метаболической терапии в кардиологии [1]**



**ДОЛЖЕНКО
Марина Николаевна**
Доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

В последнее время огромное внимание в англоязычной литературе уделяется вопросу кардиопротекции. Немалое место принадлежит поиску препаратов метаболической коррекции ишемического/реперфузионного повреждения вследствие того, что уже известные гемодинамические препараты не оказывают должной кардиопротекции, что приводит к поиску все новых и новых препаратов.

Поиски метаболической кардиопротекции в Европе

Еще в ныне далеком 1991 году экс-президент Европейского общества кардиологов Роберт Феррари опубликовал работу о метаболической протекции ишемического повреждения миокарда свободными радикалами путем применения тиолосодержащих веществ [2].

Однако, как видно из последних публикаций Европейского кардиологического журнала за 2011–2012 гг., в частности, по материалам опубликованной сентябрьской дискуссии Британского общества по кардиоваскулярным исследованиям и Рабочей группы по клеточной биологии Европейского общества по кардиологии, ключевым вопросом является возможность медикаментозного влияния на митохондрии кардиомиоцитов, а также поиск средств, оказывающих метаболическое влияние, результатом которого является повышение содержания АТФ в миокарде [3].

Один из участников дискуссии профессор Росарио Риззутто (Падуа, Италия) подчеркнул

важность митохондриальной наполненности кальцием, что контролирует аэробный обмен веществ и обеспечение поступления АТФ в кардиомиоцит. В то же время, это может вызвать гибель клеток, так как митохондриальная перегрузка кальцием вызывает митохондриальную деполяризацию, освобождение цитохрома С и апоптоз или биоэнергетический коллапс и некротическую гибель кардиомиоцитов.

Еще с 1960 года было известно, что кальций проникает в клетку через митохондрии, и основной задачей являлось определение белка-транспортера. Наконец, профессору Р. Риззутто и его сотрудникам удалось идентифицировать данный субстрат путем поиска в базе данных митохондриальных генов [4], что имеет большое значение для понимания как физиологических, так и патологических процессов и позволит устранять повреждение кардиомиоцитов во время ишемии/реперфузии. Определение геной мишени для выявления митохондриальной перегрузки кальцием является важным шагом вперед, так как теперь потенциально есть цель для создания и определения эффективности новых препаратов и подходов, способствующих предотвращению повреждения миокарда при ишемических событиях.

О том, что митохондрии являются мишенью ишемии/реперфузии и задействованы в кардиопротекторном механизме ишемического и фармакологического пред- и посткондиционирования, докладывал профессор Райнер Шульцем (Гиссен, Германия). Поиску новых молекул для осуществления кардио-

протективного действия была посвящена статья в Европейском кардиологическом журнале за 2011 год [5]. Эффекты эксенатида и лираглутида исследованы *in vitro*, что в дальнейшем позволяет проводить клинические испытания.

Таким образом, в материалах ведущего европейского кардиологического журнала продолжаются дискуссии и поиск новых методов повышения энергетического потенциала кардиомиоцита путем улучшения его метаболизма, тем самым увеличивая кардиопротекцию при ишемии/реперфузии, что стало особенно актуальным при развитии методов эндоваскулярной интервенции сосудов.

Вопросы без ответов

Почему же при существующей обширной базисной терапии кардиологической патологии в 2012 году продолжается поиск европейскими учеными новых молекул для повышения содержания АТФ в кардиомиоцитах, выявления наиболее эффективного транспорта через митохондриальные каналы лекарственных препаратов, повышающих энергетический баланс кардиомиоцитов?

Почему существующая современная интервенционная терапия со стентированием металлическими и драг-элютинг стентами, а также тромболитическая терапия так и не решила проблему общей кардиопротекции, а поставили ряд новых вопросов по предотвращению реперфузионных повреждений после проведения реперфузии?

Вероятно, необходимо именно дополнительное применение метаболической терапии для повышения энергетического баланса кардиомиоцитов, что позволит решить данные наиболее важные вопросы.

Исследование COURAGE: все ли вопросы можно решить путем сосудистой интервенции?

В данном аспекте особый интерес вызывают результаты исследования COURAGE, которое проводилось в 50 медицинских центрах США [6].

Следует отметить, что критериями включения в данное исследование были достоверные признаки ишемии миокарда и обнаружение 70% стеноза хотя бы в одной из коронарных артерий или классические симптомы стенокардии в сочетании с 80% сужением в сосуде. Были обследованы две группы больных: первая группа – оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) и чрескожное коронарное

вмешательство (ЧКВ), вторая – только ОМТ. Количество больных, умерших или перенесших острый коронарный синдром (ОКС) за 4,6 года наблюдения не различалось между группами (19,0% – группа ЧКВ + ОМТ; 18,5% – группа ОМТ; $p=0,62$). Частота госпитализаций по поводу ОКС также была сопоставимой (12,4% – группа ЧКВ + ОМТ; 11,8% – группа ОМТ; $p=0,56$), не отличалось и количество инфарктов миокарда – ИМ (соответственно 13,2% и 12,3%; $p=0,33$). Хотелось бы отметить, что мельдоний, как и кверцетин, также эффективен при остром инфаркте миокарда благодаря двойному механизму действия (карнитинзависимому и NO-зависимому). Мельдоний эффективен как при хронической, так и при острой ишемии миокарда. С одной стороны, такие результаты полностью опровергают необходимость применения дорогостоящей методики лечения из-за отсутствия каких-либо дополнительных преимуществ при ее добавлении к ОМТ. Однако возникают возражения со стороны оппонентов в отношении особенности дизайна исследования COURAGE. Следует отметить, что не только количество смертельных исходов, но и число случаев ОКС в исследовании COURAGE было низким (12,3% в группе ОМТ), что можно объяснить высоким комплаенсом больных к проводимой медикаментозной терапии.

Известна спасительная роль интервенционных эндоваскулярных вмешательств при ОКС или выявлении гемодинамически значимых стенозов и окклюзий у больных с ИБС, однако результаты исследования COURAGE подчеркивают роль медикаментозной терапии у больных со стабильной стенокардией и роль высокого комплаенса больных к проводимой терапии.

Современная метаболическая кардиопротекция в Украине

Историей уже является применение препаратов, способствующих использованию макроэргических соединений, таких как витамины группы В, инозин (рибоксин), так как введение АТФ извне не имеет ни клинического, ни фармакологического значения.

Как оптимизировать энергопродукцию в ишемизированном миокарде? Для этого существует несколько возможностей. Первый путь – это снабжение готовыми энергетическими субстратами (ГИК, фосфокреатин, АТФ, кокарбоксилаза и т.п.), однако остаточный кровоток через пораженную артерию не позволяет доставлять необходимое количество

субстрата для обеспечения жизнедеятельности клеток. Качественно новым этапом в истории метаболической терапии стало создание класса корректоров метаболизма – ингибиторов окисления свободных жирных кислот (мельдоний, триметазидин, ранолазин), которые влияют на активность ферментов, участвующих в биохимических реакциях, но сами не являются энергосубстратами. Поэтому коррекция метаболизма осуществляется малыми дозами этих препаратов, и такая терапия характеризуется высокой эффективностью.

Повышение стимуляции производства глюкозы происходит при применении мельдония, этилметилгидроксипиридина сукцината, левокарнитина, триметазидина.

Снижение окисления свободных жирных кислот (СЖК) происходит в результате действия мельдония, триметазидина, ранолазина, левокарнитина.

Кроме того, в настоящее время в клинической практике применяется производное изофлаваноидов – растворимая форма кверцетина, применение которой эффективно при ОКС [8].

Фосфокреатин

Фосфокреатин участвует в переносе энергии от митохондрий к местам ее утилизации, увеличивает энергетический потенциал и пул адениловых нуклеотидов в результате активации фосфорилпиридофосфатазы (ключевой фермент синтеза нуклеотидов) двумя путями: косвенно – через повышение уровня АТФ и непосредственно – за счет устранения ингибирующего влияния на фермент АДФ.

Механизмы биохимических эффектов фосфокреатина многообразны:

- ингибирование агрегации тромбоцитов путем удаления АДФ в ходе внеклеточной креатинкиназной реакции;
- проникновение некоторого количества фосфокреатина внутрь клеток и его участие в системе транспорта энергии путем поддержания высоких локальных концентраций АТФ;
- замедление деградации аденилнуклеотидов на уровне 5-нуклеотидазной реакции, протекающей в сарколеммальной мембране кардиомиоцитов;
- ингибирование накопления лизофосфолипидов в ишемизированном миокарде и обеспечение сохранности структуры сарколеммы кардиомиоцитов;
- перевод мембраны клетки в более упорядоченное состояние в результате электростатического взаимодействия между



ЗА ПІДТРИМКИ

 ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

молекулой препарата и фосфолипидами в присутствии ионов кальция.

Ввиду того, что заряженные фосфолипиды расположены по обе стороны сарколеммы, экзогенный и эндогенный фосфокреатин могут быть в равной степени важны для ее стабильности. Быстрое истощение клеточного фосфокреатина в период ишемии может быть одним из факторов дестабилизации мембраны и повышения скорости ее разрушения. Экзогенный фосфокреатин может стабилизировать мембрану после присоединения к ее внешней поверхности без проникновения в клетку [9].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

Механизм действия препарата обусловлен его антигипоксантным, антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, снижает вязкость мембраны, повышает ее текучесть. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), что усиливает их способность связывания с лигандами, помогает сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Препарат повышает содержание дофамина в головном мозге. Вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, с повышением содержания АТФ, креатинфосфата и активацией энергосинтезирующих функций митохондрий, приводит к стабилизации клеточных мембран [10].

Левокарнитин

Ключевым участником поступления жирных кислот внутрь митохондрий является L-карнитин, который транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии через внутреннюю мембрану последних [11], в которых происходит их β -окисление до ацетил-СоА с последующей его утилизацией. В более древних органеллах – оксисомах, пероксисомах – карнитин обеспечивает и челочный механизм по доставке ацетил-СоА в цитоплазму для пластических целей. Из мо-

лодых органелл – митохондрий, мембрана которых в обратном направлении непроницаема для карнитина, транспорт ацетил-СоА в цитоплазму осуществляется с помощью цитрата, а поступающий в митохондрии карнитин декарбоксилируется до β -метилхолина с последующим удалением [12].

L-карнитин играет также важную роль в сохранении стабильного уровня кофермента А (СоА), который необходим для активирования карбоксилсодержащих метаболитов. Тем самым L-карнитин включается в промежуточный обмен в целом, регулируя соотношение ацил-СоА/СоАШ и поддерживая необходимый уровень свободного СоАШ в клетке. СоАШ необходим для процессов бета-окисления, катаболизма некоторых аминокислот, детоксикации органических кислот и ксенобиотиков, функционирования пируватдегидрогеназы и, следовательно, для работы цикла трикарбоновых кислот. L-карнитин способствует удалению короткоцепочечных жирных кислот из митохондрий, освобождая внутримитохондриальный СоА, стабилизация уровня которого и функциональная взаимосвязь между пулами СоА и левокарнитина являются жизненно важными для оптимизации энергетического метаболизма [11].

Цитотоксические органические кислоты, как и ксенобиотики, биотрансформируются путем превращения в производные ацил-СоА, которые удаляются из дальнейшего катаболического процесса [13].

Триметазидин

Кардиоцитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот). Поддерживает сократимость миокарда, предотвращает внутриклеточное истощение АТФ и фосфокреатинина. В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, препятствует накоплению Ca^{2+} и Na^{+} в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточную концентрацию K^{+} . Уменьшает внутриклеточный ацидоз и концентрацию фосфатов, обусловленных ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает

выход креатинфосфокиназы (КФК) из клеток и выраженность ишемического повреждения миокарда. Основное действие заключается в том, что препарат селективно ингибирует 3-кетоацил СоА-тиолазу – ключевой фермент β -окисления свободных жирных кислот и повышает активность пируватдегидрогеназы – ключевого фермента окисления глюкозы. В результате происходит метаболическое переключение – снижение использования липидных субстратов для выработки АТФ и повышение потребления глюкозы [1].

Мельдоний

Мельдоний подавляет синтез и реабсорбцию карнитина, снижает транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану митохондрий, предотвращая ее повреждение, что, как мы видели в работах профессора Р. Риззито, имеет огромное значение для обмена кальция. В митохондриях включается альтернативный путь производства энергии путем окисления глюкозы. Под влиянием мельдония в миокарде увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина, который способствует синтезу оксида азота (NO). Благодаря двойному механизму действия (карнитинзависимому и NO-зависимому) мельдоний эффективен как при хронической, так и при острой ишемии.

Одним из механизмов действия мельдония является прекодиционирование. В клетках организма на несколько часов снижается поставка СЖК к месту их утилизации. В ответ на это в миокарде запускается экспрессия белков, вовлеченных в производство молекул АТФ, синтезируются дополнительные митохондрии, увеличивается количество субстратов, катализирующих окисление СЖК. В результате данных изменений организм адаптируется к ситуации, при которой энергетический потенциал миокарда снижен. Таким образом, мельдоний осуществляет фармакологическую тренировку, которая на генном уровне запускает механизмы адаптации [14].

Выводы

Неоспорим тот факт, что первым действием врача является назначение пациентам для лечения кардиоваскулярных событий базисной медикаментозной терапии в соответствии

с рекомендациями Европейского общества кардиологов, приказ №486 МЗ Украины (антиромбоцитарная, антикоагулянтная терапия и нитраты при необходимости, блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина II, гиполипидемическая терапия), при адекватном применении интервенционных эндоваскулярных вмешательств по показаниям.

Однако известно, что, во-первых, при достижении полного гемодинамического эффекта дополнительное назначение препаратов со сходным механизмом действия не повышает эффективности лечения; во-вторых, именно широкое применение интервенционных вмешательств сегодня поставило перед врачами новую задачу – предотвратить повреждения при реперфузии миокарда. Именно метаболическая кардиопротекция способна решить данные проблемы.

Литература

1. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис. – 2001. – №3 (23).
2. Ferrari R., Ceconi C., Curello S. et al. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol-containing agents // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 91. – S95–S105.
3. British Society for Cardiovascular Research September meeting in London, England, in a joint session with the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. Mitochondria and the heart // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 32, Is. 23. – P. 2911–2918.
4. de Stefani D., Raffaello A., Teardo E. et al. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter // Nature. – 2011. – doi:10.1038/nature10230.
5. Derek J., Derek M. Taking lizard saliva to heart // Eur. Heart J. – 2011. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr382.
6. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356 (15). – P. 1503–1516.
7. Zuurbier C.J., Van Wezel H.B. Glucose-insulin therapy, plasma substrate levels and cardiac recovery after cardiac ischemic events // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 125–131.
8. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
9. Башкін І.М., Левченко Л.І. Особливості фармакологічної дії екзогенних макроергічних фосфатів при виснажливих фізичних навантаженнях // Медичні перспективи. – 2002. – Т. VII, №3. – С. 15–19.
10. Золотарева Н.А., Медянка Ю.С. Изучение толерантности к физической нагрузке при сочетанном применении Мексикора и магнитотерапии у больных стабильной стенокардией напряжения // Укр. мед. часопис. – 2001. – №5 (85) IX–X.
11. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // ПМЖ. – 2003. – №10.
12. Seim H., Eichler K., Kleber H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine. Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. – NY: Marcel Dekker Inc., 2001. – P. 217–256.
13. Копелевич В.М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению // Укр. биохим. журн. – 2005. – Т. 77, №4.
14. Электронный ресурс. Режим доступа: http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/meldonium__20585.htm.

Проект «Дистанційне навчання»

Випуск 1/2012

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології та функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика

Термін відправлення відповідей: термін відправлення анкет – протягом місяця з дати отримання журналу

Надсилати тільки оригінали тестів

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. Шупика

Анкета учасника проекту «Дистанційне навчання» (фах «Кардіологія»)

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність: (підкреслити) МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін.

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

«Я, _____ (П.І.Б.),
надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті учасника проекту мети».

Ваш підпис _____

Журнал «Мистецтво лікування» Ви і Ваші колеги можете придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 08651).
2. На медичних заходах, де представлений журнал «Мистецтво лікування».
3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестовые вопросы для самоконтроля

1. К базовой терапии лечения ишемической болезни сердца относятся все перечисленные препараты, кроме:

- а) статины;
- б) варфарин;
- в) аспирин;
- г) клопидогрель;
- д) блокаторы β -адренорецепторов;
- е) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

2. Препараты-корректоры метаболизма, которые влияют на активность биохимических реакций, не являясь при этом энергосубстратами:

- а) мельдоний;
- б) фосфокреатин;
- в) триметазидин;
- г) аскорбиновая кислота.

3. Увеличение стимуляции производства глюкозы происходит при применении:

- а) мельдоний;
- б) этилметилгидроксипиридина сукцинат;
- в) левокарнитин;
- г) триметазидин;
- д) пиридоксаль фосфат.

4. Уменьшение окисления свободных жирных кислот происходит при помощи:

- а) мельдоний;

- б) триметазидин;
- в) ранолазин;
- г) левокарнитин;
- д) глютаминовая кислота.

5. Метаболический кардиопротектор, эффективный как при хронической, так и при острой ишемии миокарда:

- а) растворимая форма кверцетина;
- б) мельдоний;
- в) триметазидин.

6. Механизм действия фосфокреатина:

- а) перенос энергии от митохондрий к местам ее утилизации;
- б) увеличение уровня аденозинтрифосфата (АТФ);
- в) ингибирующее влияние на фермент аденозиндифосфат (АДФ).

7. Механизм действия этилметилгидроксипиридина сукцината:

- а) антигипоксантное;
- б) антиоксидантное;
- в) стабилизация мембраны миоцита.

8. Механизм действия левокарнитина:

- а) транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии;

- б) доставляет ацетил-КоА в цитоплазму;
- в) сохраняет стабильный уровень кофермента А (CoA, КоА);
- г) способствует удалению короткоцепочечных жирных кислот из митохондрий;
- д) ингибирующее влияние на фермент АДФ.

9. Механизм действия триметазидина:

- а) селективно ингибирует 3-кетацил КоА-тиолазу;
- б) снижает потребление липидных субстратов для выработки АТФ;
- в) влияет на выработку оксида азота;
- г) снижает уровень С-реактивного белка;
- д) снижает уровень глюкозы в крови.

10. Механизм действия мельдония:

- а) подавляет синтез и реабсорбцию карнитина;
- б) снижает транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану митохондрий;
- в) уменьшает синтез окиси азота;
- г) прекондиционирование.