

УДК: 616.132.2-008.64-08:615.272

БЕЛОВОЛ А.Н., БОБРОННИКОВА Л.Р., ИЛЬЧЕНКО И.А.

Харьковский национальный медицинский университет,

Харьков, Украина

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

В статье рассмотрены основные направления патогенетической коррекции метаболических нарушений, возникающих при ишемической болезни сердца. Представлена история создания основных метаболических препаратов различных классов. Обоснована целесообразность применения метаболической терапии при лечении ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: патогенез, ишемическая болезнь сердца, лечение, метаболическая терапия,

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются наиболее распространенными во всем мире, поражающие людей в любом возрасте и занимающие лидирующие позиции по частоте развития осложнений, инвалидизации и смертности больных.

В основе ишемического повреждения миокарда лежит диспропорция между его энергетическими потребностями и интенсивностью коронарного кровотока. В подавляющем большинстве случаев причиной коронарной недостаточности является атеросклероз коронарных сосудов. По имеющимся статистическим данным чаще поражается передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии, затем огибающая ветвь левой коронарной

артерии и позднее – правая коронарная артерия. Клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) возникают при сужении коронарных артерий на 75% и более [1].

Помимо атеросклероза существуют и другие причины коронарной недостаточности. Это могут быть врожденные или приобретенные аномалии коронарных артерий на фоне их воспалительного, инфекционного поражения, аллергических заболеваний, гормональных нарушений, расстройств водно-электролитного баланса, коагуляции, реологических свойств крови и т.д. [2].

Сегодня на основании данных доказательной медицины разработаны клинические протоколы диагностики и лечения ИБС. Согласно этим протоколам препаратами обязательного назначения являются липидснижающие и антитромбоцитарные препараты (уровень доказательности I A); гемодинамические средства – β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальциевых каналов (АКК), нитраты (уровень I B).

Патогенетическая терапия ИБС направлена, прежде всего, на улучшение гемодинамики. При этом действие назначаемых лекарственных средств должно обеспечивать снижение потребности миокарда в кислороде и увеличение поступления кислорода в кардиомиоциты. Препараты, используемые при лечении ИБС, влияют, прежде всего, на гемодинамические параметры и эффективны, когда речь идет о профилактике или купировании приступов стенокардии, но, в то же время, они не могут защитить кардиомиоцит от ишемических изменений [3].

Несмотря на большой арсенал медикаментозных средств, используемых для лечения и профилактики ИБС, многие вопросы терапии еще не решены окончательно. Так, по данным широкомасштабных исследований TRIMPOL II, TRIKET установлено,

что около 66 % больных со стенокардией, получающих полноценное лечение, оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое, и лишь 17 % больных не ощущают ангинозных болей [4].

В последние годы вновь возрос интерес к концепции метаболической терапии. Да и само отношение к метаболической терапии также изменилось. Она уже не рассматривается как нечто «сугубо теоретическое» и «маловероятное», но появились исследования, где результаты такого лечения имеют уже определенную степень научной доказательности [5].

И хотя применение метаболических препаратов не считается обязательным (уровень доказательности I C), они остаются одними из самых назначаемых врачами и сохраняют неизменную приверженность больных.

В настоящее время основные критерии метаболической терапии четко сформулированы. Принципиально важно, что в отличие от другой терапии по защите миокарда, метаболическая или кардиопротекторная терапия – это лечение, которое путем прямого влияния на кардиомиоциты способствует их выживаемости в условиях ишемии или гипоксии [6].

Отличительной особенностью метаболической терапии является то, что возникающие эффекты не связаны с гемодинамической разгрузкой миокарда или с перестройкой нейроэндокринной системы, как это происходит при применении основных групп препаратов (нитратов, БАБ, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и др). Важнейшим критерием метаболической терапии является отсутствие гемодинамического действия – влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и другие параметры работы сердца. А в идеале такие препараты должны улучшать и отдаленный прогноз заболевания [7].

Потенциальные возможности метаболической терапии возросли после результатов, полученных в ходе исследования морфофункционального состояния ишемизированного миокарда и формы его обратимой дисфункции. В этой связи, особый интерес представляют кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют минимальное потребление кислорода и основные компоненты клеточного метаболизма. Такой миокард характеризуют терминами «оглушенный» (stunned myocardium) и «спящий» (hibernation myocardium). Определенные перспективы в лечении ИБС могут быть связаны с восстановлением функций «оглушенного» и «спящего» миокарда не с помощью хирургической реваскуляризации или баллонной коронарной ангиопластики, а с возможным влиянием на энергетические и метаболические процессы непосредственно в самих кардиомиоцитах [8].

В настоящее время общепризнанными являются, по меньшей мере, два основных направления патогенетического действия метаболических препаратов – это влияние на энергобаланс и антиоксидантная защита. Еще в 1963г P.J.Randel с соавт. обосновали теорию «глюкозо-жирнокислотного цикла», согласно которой окисление глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) взаимосвязано и находится в обратно пропорциональной зависимости. Т.е. если подавить окисление СЖК, происходит увеличение окисления глюкозы и наоборот [9].

Известно, что коронарный атеросклероз, приводящий к возникновению дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем, провоцирует развитие ишемии. В этих условиях недостаток кислорода вызывает изменения метаболизма в кардиомиоцитах. Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и СЖК, при этом скорость обоих путей метаболизма снижается. При ишемии

расщепление глюкозы происходит преимущественно путем анаэробного гликолиза, а образующийся при этом пируват не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что ведет в дальнейшем к внутриклеточному ацидозу. Остаточный аэробный синтез аденозинтрифосфата (АТФ) осуществляется в основном за счет СЖК, т.е. происходит сдвиг от окисления глюкозы к бета-окислению СЖК. Такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода, а в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, что в свою очередь ведет к активации свободнорадикального окисления. Накопление СЖК в цитоплазме оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцитов, нарушая их функции [10].

Учитывая патогенетические процессы, развивающиеся при ишемии, абсолютно логичными являются усилия, направленные на блокирование окисления СЖК, в результате чего можно достичь значительной активации окисления глюкозы. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС, особенно при стабильной стенокардии напряжения. Поэтому оптимальным эффектом метаболической терапии считают улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии [6].

Второе направление действия метаболических препаратов – это антиоксидантная защита, т.е. способность «улавливать» свободные радикалы, а также снижать активацию клеток, участвующих в образовании свободных радикалов: макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, эндотелиоцитов, клеток, подвергшихся ишемии и реперфузии, т.е. оказывать протективное действие [4].

Помимо патогенетической направленности метаболической терапии ее возможности существенно расширяются в тех случаях, когда базисные гемодинамически активные препараты не могут быть применены в полных дозах или имеется индивидуальная непереносимость препарата, или назначение препарата ограничено из-за коморбидности. Кроме того, применение метаболической терапии оправдано в тех ситуациях, когда пациент уже перенес коронарное событие, при сохранившемся остаточном стенозе, при невозможности выполнить операцию, или до операции с целью поддержать сократимость миокарда. В таких случаях комбинация базисных и метаболических препаратов может помочь стабилизировать состояние больного [8].

По мнению ряда ученых, концепция метаболической терапии у пациентов с ИБС, особенно высокого риска, должна рассматриваться не как адьювантная терапия, которую можно назначить, а можно и не назначить, а как средство основного комбинированного лечения [2].

Первые шаги по созданию метаболических препаратов и использования их при лечении ИБС начались еще в 60-е годы XX века, когда для улучшения метаболизма миокарда была использована глюкозо-инсулино-калиевая смесь (ГИК). Ее применение приводило к увеличению потребления глюкозы, синтеза гликогена, и уменьшало высвобождение адипозоцитами СЖК. В 1962 году Содди-Поллярис в небольшом нерандомизированном исследовании показал, что применение ГИК улучшало раннюю выживаемость больных с острыми формами ИБС. Это подтвердилось и в более поздних проспективных рандомизированных исследованиях ECLA и DIGAMI, в которых было отмечено значительное снижение показателя смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на фоне введения ГИК. Однако в дальнейшем была выявлена существенная зависимость эффекта ГИК от дозы вводимого препарата, что

осложняло его применение. А также наличие только инфузионной формы выпуска ГИК ограничивало широкое внедрение данного препарата в клиническую практику [4].

Дальнейший поиск новых метаболических средств ознаменовался появлением антигипоксантов гутимина и амтизола, которые могли проникать внутрь клетки, стабилизировать мембрану митохондрий и оптимизировать их функцию. В условиях гипоксии гутимин и амтизол предотвращали угнетение дегидрогеназ цикла Кребса и разобщение окисления и фосфорилирования, увеличивая тем самым продукцию АТФ в условиях дефицита кислорода. Кроме того гутимин и амтизол обладали способностью уменьшать потребности миокарда в кислороде благодаря ингибированию нефосфорилирующих видов окисления – микросомального и свободнорадикального. В результате кислород экономился для потребления в энергопродуцирующих окислительных реакциях в митохондриях. Гутимин и амтизол были близки к «идеальным» метаболическим средствам и по своему действию имели все основания для широкого применения в клинической практике в качестве кардиопротекторов. Однако, этого не произошло, вероятно, из-за того что исследования проводились на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова под руководством профессора В.М. Виноградова и научная работа имела оборонную направленность [2].

Следующим этапом развития метаболической терапии и улучшения энергообмена миокарда было применение средств, способствующих потреблению и анаболизму макроэргических соединений – АТФ, витаминов группы В (особенно В1, В6, В12), инозина (рибоксина), инозита (который также считается витамином группы В). Применение данных лекарственных средств было достаточно широко распространено, да и в настоящее время они

продолжают назначаться, однако опыт их клинического применения показал низкую эффективность такой терапии [5].

Очевидно, что с фармакологической точки зрения введение АТФ извне практически бесполезно, т.к. данное вещество в организме образуется в значительно больших количествах. Использование же предшественника АТФ - инозина (рибоксина) также не может способствовать увеличению количества «готового» АТФ в клетках миокарда, поскольку как доставка деривата пурина, так и его проникновение в клетку в условиях ишемии значительно снижается. А о содержании инозита в организме вообще судить не возможно, из-за того что это вещество достаточно широко распространено в природе и встречается, во многих продуктах питания - в овощах, мясе, в цельных зернах, фруктах, растениях в виде гексафосфата или фитиновой кислоты. Поэтому его отсутствие в организме как макроэнергетического соединения фосфата вообще маловероятно [7].

Качественно новым этапом в истории метаболической терапии стало создание класса ингибиторов окисления СЖК. На сегодняшний день в этом классе выделяют прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы-I (пергекселин, этомоксир), парциальные ингибиторы окисления СЖК (ранолазин, триметазидин, милдронат) и непрямые ингибиторы окисления СЖК (карнитин) [6].

Основным и наиболее изученным препаратом, представителем этого класса является триметазидин. Он обладает способностью избирательно блокировать последний этап 4-ступенчатой цепи реакций бета-окисления СЖК, способствует также снижению интенсивности образования из СЖК ацетил-КоА, уменьшает ингибирование активности пируватдегидрогеназы, вследствие чего возрастает аэробный путь окисления глюкозы и увеличивается синтез АТФ. Поскольку окисление глюкозы требует меньше молекул кислорода, чем окисление СЖК, создаются предпосылки для

возрастания энергетической устойчивости клетки к условиям ишемии [4].

Похожий механизм действия имеет препарат милдронат, способный путем блокирования переноса через мембраны митохондрий СЖК снижать их окисление, стимулируя окисление глюкозы [1].

Третьим представителем ингибиторов окисления СЖК является ранолазин. Помимо его способности частично блокировать окисление СЖК, он стимулирует гликолиз, вызывает селективную ингибицию позднего натриевого потока, снижает индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием, и тем самым улучшает перфузию и функциональные возможности миокарда. Достаточно высокая эффективность ранолазина подтверждена результатами исследований MARISA (в качестве монотерапии) и CARISA (в комбинации с БАБ). Высокая антиишемическая эффективность ранолазина у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST была подтверждена в исследовании MERLIN-TIMI 36, показавшем, что препарат обладает не только антиишемической, но и достаточной антиаритмической активностью [3].

Непрямой ингибитор окисления СЖК - карнитин является эндогенным соединением и образуется из аминокислот лизина и метионина в печени и почках. Он играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА. В одном из самых больших исследований с применением карнитина – CEDIM было показано, что длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с ИМ ограничивает дилатацию левого желудочка. Кроме того, положительный эффект от применения препарата получен при тяжелых черепно-мозговых травмах, гипоксии плода, отравлении

угарным газом и т.д., однако большая вариабельность курсов применения и не всегда адекватная дозовая политика затрудняют интерпретацию результатов таких исследований. На сегодняшний день пока не получено достаточной доказательной базы для применения карнитина у больных ИБС [5].

Прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы-I - пергекселин и этомоксир нарушают перенос длинноцепочечных ацильных групп на карнитин, что приводит к блокаде образования ацилкарнитина. В результате этого снижается внутримитохондриальный уровень ацетил-КоА и происходит стимуляция окисления глюкозы [9].

Особое место в структуре метаболитических препаратов занимают лекарственные средства, полученные из растительного сырья. Интерес клиницистов к натуральным лекарственным препаратам подтвержден многовековой практикой использования лекарственных растений. Приверженность и врачей и пациентов к препаратам, произведенным из лекарственных растений, объясняется меньшим количеством побочных реакций, хорошей переносимостью, а современные технологии производства значительно повышают их эффективность и поднимают препараты, полученные из лекарственных растений на качественно новый уровень.

Таким образом, перечень препаратов, способных, согласно данным экспериментальных и открытых пилотных клинических исследований, улучшать энергетический метаболизм и, соответственно, функцию миокарда, в настоящее время довольно обширен. Проблема, однако, состоит в том, что почти для всех вышеуказанных средств (за исключением триметазида и ранолазина) отсутствует убедительная доказательная база, на основании которой можно было бы с уверенностью судить о долгосрочном влиянии определенного препарата на клиническое

течение заболевания. Поэтому поиск новых лекарственных средств, с достаточной эффективностью действия, которые могли бы широко использоваться в клинической практике продолжается.

Литература:

1. Косарев В.В. Особенности клинической фармакологии современных кардиоцитопротекторов / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 26. – С. 1620.
2. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее / В.Ю.Лишневская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. - № 1. – С. 17.
3. Нетяженко В.З. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца / В.З. Нетяженко, Т.И. Мальчевская, Г.И. Мишанич, Т.Д. Залевская, А.Г. Машкевич // Медицина сегодня. - 2010. - № 7 (320). - С. 27.
4. Пархоменко А.Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы / А.Н. Пархоменко // Український медичний часопис. - 2008. - т. VII / VIII. - № 4 (66). - С. 15.
5. Фуркало Н.К. Клиническое значение оценки регионарных нарушений сократимости левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Н.К. Фуркало // Український медичний часопис. - 2011. - № 2. - С. 18.
6. Belardinelli R. Clinical benefits of a metabolic approach in the cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease / R. Belardinelli, F. Lacalaprice, E. Faccend, L. Volpe // Amer. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98 (Suppl.). – P. 26.

7. Camici P.G. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability / P.G. Camici, S.K. Prasad, O.E. Rimoldi // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (1). – P. 107.
8. Dhalla N.S. Role of oxydative stress in cardiovascular disease / N.S. Dhalla, R.M. Temsah, T. Netticadan // *J. Hypertension*. – 2013. – Vol. 18. – P. 657.
9. Di Napoli P. Trimetazidine in reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial / P. Di Napoli, P. Di Giovanni, M.A. Gaeta et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 50. – P. 587.
10. Fox K. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2010) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino et al. // *Eur. Heart J.* – Vol. 27 (11). – P. 1348.

Summary:

Bilovol A.N., Bobronnikova L.R., Ilchenko I.A.

Kharkov National Medical University,

Kharkov, Ukraine

BASIC PATHOGENETICS DIRECTIONS OF METABOLIC CORRECTION OF CARDIOLOGICAL PATIENTS

The basic directions of pathogenetics correction of metabolic violations arising up at ischemic heart disease are considered in this article. The history of creation of basic metabolic medications of different classes

was presented. Expediency of application of metabolic therapy was reasonable at treatment of ischemic heart disease.

Key words: pathogenesis, coronary heart disease, treatment, metabolic therapy.