

# Метамакс — комплексный препарат для лечения широкого спектра ишемических заболеваний

## Введение

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место в структуре смертности как развитых стран мира, так и стран с неустойчивой экономикой. Ежегодно в мире около 9,4 млн человек умирают от кардиоваскулярной патологии. В Украине актуальность данной проблемы усугублена продолжающимся в течение последних 25 лет демографическим кризисом, обусловленным, в том числе, высокими показателями как общей, так и кардиоваскулярной смертности населения — по данным Государственной службы статистики, в 2013 г. в Украине более половины летальных исходов обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями. В структуре общей смертности украинского населения за последние 3 года заболевания сердечно-сосудистой системы составили 66%, в то время как в большинстве европейских стран этот показатель не превышает 50%. Ежегодно в Украине от сердечно-сосудистой патологии умирают более 500 тыс. человек, лидирующие позиции в структуре смертности от болезней системы кровообращения занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и мозговой инсульт (45%). Смертность в Украине по причине инсульта у мужчин в 1,8, а у женщин в 1,4 раз выше, чем в Швейцарии.

Украина входит в международное сообщество стран, которые поставили перед собой цель снизить кардиоваскулярную смертность на 25% к 2025 г. Достижение этой амбициозной задачи предполагает консолидированные усилия специалистов отечественного здравоохранения по активизации информационно-образовательной работы среди населения, внедрению в профилактическую работу стратегий индивидуального и популяционного риска, имплементации лучших клинических практик с комплексным подходом к решению задач.

Особое значение в данной связи приобретает комплекс мероприятий, направленный на профилактику и эффективное лечение больных с кардиоваскулярной патологией, в частности ИБС, цереброваскулярными заболеваниями, а также их наиболее тяжелыми формами клинической манифестации — инфарктом миокарда и мозговым инсультом.

ИБС и мозговой инсульт — клинические проявления единого патогенетического процесса, так называемого сердечно-сосудистого континуума. Концепция сердечно-сосудистого континуума отражает про-

грессирующую цепь патогенетических событий, развитие которых происходит на протяжении десятков лет жизни человека. Пусковым звеном сердечно-сосудистого континуума является ряд специфических состояний — факторов кардиоваскулярного риска, к которым относят артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, дислипидемию, абдоминальное ожирение, курение (Dzau V., Braunwald E., 1991).

Ключевыми этапами развития сердечно-сосудистого континуума являются активация нейрогормональных систем, дисфункция эндотелия и ремоделирование органов. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являющаяся матрицей сердечно-сосудистого континуума, запускает в органах-мишенях каскад вышеперечисленных патофизиологических реакций (Dzau V. et al., 2006).

Следствием поражения органов-мишеней является развитие сосудистых осложнений и тяжелых клинических состояний — прогрессирующего атеросклероза, АГ, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической почечной недостаточности. Следует отметить, что в основе патогенеза указанных клинических состояний, ассоциирующихся с активацией РААС, лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена вследствие выраженной тканевой ишемии — критического несоответствия между потребностями тканей в кислороде и фактическим его поступлением. Ишемия, развивающаяся на фоне активации РААС, обусловлена целым рядом патофизиологических процессов — атеросклеротическим поражением сосудов, пролиферативными процессами в сосудистой адвентиции и сердечной мышце, уменьшающими объем поступающей крови как вследствие стеноза артерий, так и в результате снижения эффективности компенсаторной вазодилатации и уменьшения коронарного резерва миокарда при гипертрофии левого желудочка (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010).

Несмотря на появление эффективных антиангинальных, ангиопротекторных и антигипертензивных препаратов, эффективность традиционных лекарственных средств является не всегда достаточной. Поиск решения данной проблемы стимулирует разработку новых направлений фармакологической коррекции сердечно-сосудистой патологии.

## Маркеры тканевой ишемии

Тканевая ишемия способствует развитию нарушений промежуточного метаболизма, обеспечивающего превращение веществ и энергии в организме и направленного на поддержание его жизнеспособности. Данные процессы опосредованы биохимическим распадом молекул глюкозы, жиров с выработкой энергии в виде главных энергоносителей — макроэргических фосфатов, молекул аденозинтрифосфата (АТФ). Отметим, что именно энергетическими потребностями клеток обусловлены все механизмы регуляции работы системы кровообращения и дыхательной системы. Наиболее точным маркером нарушения энергосинтеза в тканях являются уровни глюкозы и лактата (молочной кислоты) в плазме крови (Gentile N.T. et al., 2006). Обоснованность данных подходов подтверждается выявленным ростом уровня маркеров окислительного стресса или дисбаланса свободнорадикальных процессов. Именно дисбаланс свободнорадикальных процессов вследствие первичного дефицита субстратов окисления и кислорода является основным механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических состояниях, обусловленных тканевой ишемией (Румянцев С.А. и соавт., 2012). Достоверным маркером степени тканевого повреждения является изменение уровня малонового альдегида, в качестве маркера активации защитно-адаптационных реакций рассматривают уровень антиперекисной активности плазмы крови (Румянцев С.А. и соавт., 2012; Rodrigo R. et al., 2013).

Ишемия и связанные с ней метаболические нарушения в тканях различных органов имеют органную специфику, которую целесообразно рассмотреть предметно.

## Церебральная ишемия

Данные последних экспериментальных и клинических исследований позволили существенно расширить представления о ключевых механизмах поражения вещества головного мозга. Основным патогенетическим фактором является развивающееся в течение определенного периода нарушение поступления к мозгу кислорода и глюкозы и, соответственно, угнетение процессов энергетического метаболизма (Siesjö B. et al., 1999; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001). Особенностью головного

мозга является практически полное отсутствие ресурсов субстратов окислительного фосфорилирования и высокая интенсивность обмена веществ в нейронах. Неадекватная оксигенация мозга способствует тому, что оставшиеся запасы глюкозы утилизируются по энергетически невыгодному пути анаэробного метаболизма с низким выходом макроэргических фосфатов.

Кроме того, в тканях мозга происходит накопление недоокисленного продукта метаболизма глюкозы — молочной кислоты, что способствует закислению среды (Камчатнов П.Р. и соавт., 2010). Нейроны, находящиеся в центральной зоне формирующегося инфаркта, тотально гибнут по механизму острого ишемического некроза в течение нескольких минут после прекращения кровотока (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001). Основные наиболее сложные события развиваются в области, расположенной по периферии центральной зоны инфаркта, — «ишемической полутени», или пенумбре. Данная область ишемии мозга имеет отличительные особенности — при сохраняющейся структурной целостности в условиях недостаточного кровоснабжения не обеспечивается необходимый уровень энергетического метаболизма, что способствует существенному угнетению электрогенеза клеток. Своевременное восстановление адекватного притока крови в область пенумбры способно обеспечить ее выживание и восстановление неврологического дефицита, тогда как полное прекращение кровотока приводит к развитию каскада необратимых процессов и гибели клеток (Камчатнов П.Р. и соавт., 2010).

Основное количество энергии, вырабатываемой в митохондриях нейронов, расходуется на постоянную работу ионных насосов, обеспечивающих поддержание мембранного потенциала и генерацию нервного импульса (Siesjö B. et al., 1999). В условиях нарушенного энергообеспечения интенсивность работы ионных насосов снижается или полностью прекращается, вследствие чего в клетку поступает большее количество ионов натрия, кальция и молекул воды. В данных условиях ожидаемо прекращается функционирование клеток и развивается биоэлектрическое «молчание». Еще более тяжелым следствием нарушения деятельности ионных насосов и накопления молочной кислоты является развитие цитотоксического отека, набухание и последующая гибель клетки.

Помимо расстройств энергетического метаболизма и ионного гомеостаза, в условиях ишемии развивается ряд других механизмов ишемического повреждения клеток головного мозга, среди которых наиболее значимые — нарушение белкового синтеза, эксайтотоксичность (вследствие значительного повышения в синаптической щели уровня возбуждающих нейротрансмиттеров, глутамата и аспартата) и активация процессов воспаления.

### Ишемия миокарда

Нормальная физиология миокарда предполагает абсолютное соответствие

потребности миокарда в кислороде и его доставки к кардиомиоцитам, что обеспечивает нормальный уровень метаболизма и функционирования клеток сердца. Клиническими проявлениями тканевого коронарного энергодефицита могут быть одышка, повышение частоты сердечных сокращений, ощущение голода. Основные субстраты для выработки энергии в кардиомиоцитах — свободные жирные кислоты (СЖК), обеспечивающие 60–80% синтеза АТФ, и глюкоза (20–40% синтеза АТФ) (Stanley W.C. et al., 2005). Глюкоза подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого ( $\approx 10\%$ ) количества АТФ и пирувата, а затем пируват поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК) подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил коэнзима А (ацетил-КоА). СЖК в цитоплазме кардиомиоцита преобразуются в ацилкоэнзим А (ацил-КоА) жирных кислот (ЖК), который подвергается  $\beta$ -окислению в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Образующийся в ходе метаболизма глюкозы и СЖК ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где происходит основной синтез макроэргических фосфатов — АТФ (Stanley W.C. et al., 2005).

В условиях ишемии/реперфузии кардиомиоцитам для обеспечения сократимости и выживаемости необходим достаточный синтез АТФ. Основной путь энергетического обмена связан с  $\beta$ -окислением ЖК в митохондриях, а вспомогательный путь представлен гликолизом с последующим окислением в митохондриях пирувата (Асташкин Е.И., Глезер М.Г., 2012).

При дефиците поступления кислорода к миокарду в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные активные формы ЖК — ацилкарнитин и ацил-КоА, способствующие разрушению клеточных мембран и блокирующие доставку АТФ к органеллам клетки, что приводит в итоге к гибели клеток миокарда.

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 достигается не только вследствие особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счет отсутствия необходимости поступления ЖК в митохондрии ( $\approx 15$ –20%), активный транспорт которых требует АТФ, дефицитного в условиях гипоксии. Установлено, что ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением уровня окисления глюкозы и повышением утилизации ЖК. Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и ЖК, повышенная концентрация ЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития жизнеугрожающей сердечной аритмии (Pillutla P. et al., 2005).

Оптимизация энергетического метаболизма миокарда предоставляет клинически значимые возможности защиты миокарда от ишемических повреждений (Шляхто Е. В. и соавт., 2005). Применение

препаратов, различными путями блокирующих  $\beta$ -окисление ЖК, стимулирующих окисление глюкозы, рассматривают как одно из наиболее перспективных направлений миокардиальной цитопroteкции.

### Свободнорадикальное окисление

На протяжении последних лет в ходе изучения механизмов как ранних, так и отсроченных процессов ишемического повреждения клеток возрастающий интерес обоснованно вызывает проблема оксидативного стресса. Установлено, что многочисленные продукты свободнорадикального окисления (СРО) вовлечены в процессы, протекающие в физиологически нормальных условиях в организме.

СРО — сложный биохимический процесс трансформации кислорода, липидов, нуклеиновых кислот, белков и других соединений под воздействием свободных радикалов (СР), перекисное окисление липидов (ПОЛ) — одно из его последствий. СР — соединения, имеющие неспаренный электрон на наружной орбите и обладающие высокой реакционной способностью. К числу первичных СР относят супероксидный анион-радикал, оксид азота (NO), к вторичным — гидроксильный радикал, синглетный кислород, перекись водорода, пероксинитрит. Синтез супероксид-аниона инициируется ангиотензином II, который образуется из ангиотензина I под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А., 2000).

СРО — необходимый для нормального функционирования организма процесс. СРО способствует уничтожению отживших клеток, элиминации ксенобиотиков, предупреждает злокачественную трансформацию клеток, моделирует энергетические процессы за счет активности дыхательной цепи в митохондриях, пролиферацию и дифференциацию клеток, транспорт ионов, участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, в разрушении поврежденных хромосом, в обеспечении действия инсулина (Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А., 2000). Продукты СРО принимают активное участие в синтезе многочисленных биологически активных соединений (тромбоксанов, простагландинов), реакциях окислительного фосфорилирования, регуляции функции симпатoadrenalовой системы.

Интенсивность процессов СРО в норме контролируется собственными антиоксидантными системами. Утилизация образующихся СР осуществляется ферментативным путем (участвуют супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза) и с использованием антиоксидантов, не являющихся ферментами, к которым относятся витамины Е и С, убихиноны, трансферрин и другие вещества. Некоторые другие, сравнительно недавно открытые соединения, также обладают функциями антиоксидантов, в частности к ним относятся параоксоназа — эстераза, связанная с липопротеидом высокой плотности (Ferretti G. et al., 2008).

Таким образом, про- и антиоксидантная системы находятся в состоянии динамического равновесия, что поддерживает определенную организацию плазматических и клеточных липидов, динамической системой обмена мембранных фосфолипидов и холестерина, определяющих исходный уровень жесткости и окисляемости клеточных мембран.

При ряде патологических состояний образование продуктов СРО приобретает избыточный характер, вследствие чего утрачиваются изначальные адаптационные функции. Преимущественно это обусловлено неэффективностью антиоксидантных систем организма, их истощением и неспособностью нейтрализовать большую часть образующихся радикалов. Одна из гипотез старения основана на концепции о накоплении клеточных повреждений, обусловленных воздействием СР, что косвенно подтверждается снижением активности антиоксидантной системы организма с возрастом.

Чрезмерная активация свободнорадикальных процессов влечет за собой целый каскад негативных реакций и патологических процессов, лежащих в основе ряда заболеваний. Среди наиболее изученных на сегодняшний день — атеросклероз, ИБС, АГ (Ланкин В.З. и соавт., 2001).

### Роль оксидативного стресса в патогенезе кардио- и цереброваскулярных заболеваний

Исходная активация свободнорадикальных процессов при атеросклерозе обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды служат легким субстратом для ПОЛ.

#### Атеросклероз

При рассмотрении механизмов атерогенеза большое значение придают перекисной модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — липидно-белковых комплексов, обеспечивающих транспорт холестерина в эндотелиальные клетки. У модифицированных ЛПНП замедляется катаболизм, что способствует развитию дислипидемии, кроме того, у данных липопротеидов отмечают способность к ускоренному связыванию с эндотелиальными рецепторами и транспортировке в эндотелий большего количества холестерина. Накопление в эндотелиальных клетках перекисно-модифицированных липопротеидов, в состав которых входит окисленный холестерин, а также хемотаксическое действие тромбина и ряда других факторов свертывания, активированных липопероксидами, стимулируют миграцию в эндотелий из кровяного русла моноцитов и захват холестерина. Проникшие через межклеточные пространства макрофаги начинают интенсивно захватывать модифицированные липопротеиды, при этом модифицированные липопротеиды захватываются в десятки раз быстрее, чем обычные. Перенасыщен-

ные холестерином макрофаги трансформируются в пенистые клетки, подавляющая часть которых быстро погибает.

Вследствие гибели клеток в интиму пенетрируют накопленные этерифицированный холестерин, незтерифицированный холестерин, кристаллы моногидрата холестерина, формируется липидная инфильтрация артериальной стенки. Гибель пенистых клеток обусловлена также воздействием перекисей, нарушающих структурную целостность клеточной и плазматической мембран. Накопившиеся в интиме липопероксиды, холестерин, тромбоцитарные и фибробластные факторы роста стимулируют миграцию гладкомышечных клеток из медии с последующей их пролиферацией, что в итоге приводит к формированию атеросклеротической бляшки. Доказательством главенствующей роли перекисно-модифицированных ЛПНП в развитии атеросклероза служит тот факт, что в экспериментальных работах на культуре клеток *in vitro* инактивация окисления ЛПНП с помощью природных или синтетических антиоксидантов предупреждала миграцию макрофагов в интиму, тормозила формирование атеросклеротической бляшки. У больных с выраженным атеросклерозом применение некоторых антиоксидантов предупреждало развитие рестенозов после ангиопластики (Ланкин В.З. и соавт., 2001).

#### ИБС, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда

При стенокардии активация перекисных процессов обусловлена учащением ангиальных приступов, вызывающих гиперкатехоламинемии со стимуляцией липолиза. Стимуляция липолиза, в свою очередь, способствует повышению содержания СЖК, являющихся доступным субстратом для окисления. При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются, вследствие чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, подверженные восстановлению с образованием СР и перекисных соединений, угнетающих систему антиоксидантной защиты. Таким образом, развивается парадоксальная ситуация — снижение содержания кислорода в клетке приводит к увеличению кислородных радикалов. Развивающаяся после каждого эпизода транзиторной ишемии реперфузия миокарда также сопровождается значительной активацией свободнорадикальных процессов и выбросом липопероксидов в кровоток. Выраженная активация процессов СРО и следующая за ней реакция тканей и систем организма получили название оксидативного стресса (Ланкин В.З. и соавт., 2001).

СРО играет одну и ключевых ролей в патогенезе нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. Локальная активация СРО в зоне ишемии и накопление продуктов дегградации СР стимулируют свертываемость крови, способствуют повышению ее вязкости, усилению агрегации и адгезии форменных элементов крови. Высокая концентрация перексидов ускоряет дегенерацию NO с образованием пероксинитрита — в выс-

шей степени цитотоксичного соединения. Ускоренный распад эндотелиального NO стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO, образующегося в результате метаболизма потребляемых большим количеством препаратов, снижает их терапевтическую эффективность. Кроме того, СР модифицируют эндотелиальные NO-рецепторы, снижая их чувствительность, а также оказывают непосредственное повреждающее действие на кардиомиоциты. Указанные процессы усугубляют ишемию, оказывают аритмогенный эффект, способствуют распространению зоны некроза и повреждения (Ланкин В.З. и соавт., 2001).

#### Нарушение мозгового кровообращения

Неконтролируемая генерация перексидов характерна также для острой церебральной ишемии и последующей реперфузии. При этом в ишемизированную мозговую ткань поступает избыточное количество кислорода, который вследствие ряда причин метаболизируется с образованием СР (Chan P.H., 2001).

Дефицит собственных антиоксидантов не позволяет эффективно контролировать процесс образования радикалов, вследствие чего он приобретает неконтролируемый характер. Установлено, что реперфузия способствует угнетению синтеза клетками мозга ряда антиоксидантных ферментов, способных нейтрализовать СР, в частности супероксиддисмутаз. В клинических исследованиях подтверждена связь интенсивности процессов СРО и характера клинических исходов инсульта. Установлена зависимость уровня циркулирующих в крови продуктов ПОЛ с тяжестью течения инсульта. Подтверждена также связь уровня в плазме крови естественных антиоксидантных ферментов — трансферрина, церулоплазмينا, а также их активности с тяжестью клинического исхода инсульта (Altamura C. et al., 2009).

Активация синтеза СР, в свою очередь, запускает каскад патологических процессов, усиливающих повреждение мозгового вещества вследствие образования высокореактивных липидных перекисей, высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума и поступления их в цитоплазму из внеклеточной жидкости, денатурации белков и ДНК (Koptos H., 2001). Это приводит к деструкции клеточных мембран и разрушению цитоскелета. Дисфункция эндотелия в виде стойкой вазодилатации (вплоть до вазопареза), развивающаяся под воздействием избыточного количества СР, нарушение ауторегуляторных механизмов, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера способствуют прогрессирующему нарушению церебральной гемодинамики (Камчатнов П.Р. и соавт., 2010).

#### Возможности коррекции тканевой ишемии

Терапевтические мероприятия, принятые в поздних стадиях кардио- и цереброваскулярных заболеваний, минимально эффективны, поскольку патологический процесс в поздних стадиях

существенно повреждает внутриклеточные и внутриядерные структуры с запуском генетически детерминированной системы апоптоза и некроза клеток. Это указывает на необходимость раннего начала терапии. При симптомах/маркерах раннего проявления энергодефицита следует к основным терапевтическим схемам подключать энергосинтезстимулирующую терапию (Румянцева С.А. и соавт., 2013).

Практикующие врачи, как правило, с этой целью включают в фармакотерапевтические схемы метаболические препараты, дополняющие вазодилатационные, антиагрегантные, антиаритмические, вазотонические, эндотелиястабилизирующие и другие эффекты препаратов первой линии. Значительный интерес в клиническом плане представляют метаболические препараты, обладающие многокомпонентным воздействием на все патогенетические механизмы повреждения клетки, поскольку подавляющее большинство применяемых в современной клинической практике метаболических препаратов характеризуются узконаправленным фармакологическим эффектом. Красноречивым примером может служить нижеприведенный арсенал кардиоцитопротекторов, классифицированных по локализации фармакологического эффекта (предложено Михиным В.П., 2011).

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы:

1.1. Торможение окисления ЖК:

- подавление  $\beta$ -окисления ЖК (триметазидин);
- подавление транспорта ЖК в митохондрии (мельдоний).

1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (оксиметилэтилпиридина сукцинат).

1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).

2. Транспортёры энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозо-инсулиновая смесь (малозэффективна), янтарная кислота).

3. Стимуляторы анаэробного гликолиза (тиотриазолин) — малозэффективны.

4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

В последних исследованиях подтверждена общность механизмов развития ишемического повреждения у больных инфарктом миокарда и ишемическим атеротромботическим инсультом. Сопоставимые уровни и однотипные корреляции с тяжестью течения и прогнозом заболевания таких маркеров тканевого апоптоза, как белки теплового шока, матриксные металлопротеиназы, интерлейкины, фактор некроза опухоли и fas-лиганды, у больных указанных категорий подтверждают правильность концепции общего патогенеза ишемического повреждения.

Общность развития ишемического повреждения органов-мишеней, а также высокая коморбидная нагрузка у пациентов с болезнями системы кровообращения повышают востребованность универсального цитопротектора с выраженными нейро-, кардио- и ангиопротекторными эффек-

тами, антиоксидантными свойствами и хорошей сочетаемостью с препаратами основной терапии.

В условиях прогрессирующей ишемии патогенетически обоснованным и необходимым представляется применение фармакотерапии, обеспечивающей весь спектр органопротекторных механизмов, включающих антигипоксический, антиоксидантный, вазопротекторный эффект.

Антигипоксический эффект — коррекция метаболизма с перестройкой с анаэробного пути на аэробный, что, как указано выше, сопряжено с меньшей потребностью кислорода, в сравнении с  $\beta$ -окислением ЖК. Нормализация метаболизма позволяет минимизировать степень гипоксии (ишемии) тканей за счет рационального использования кислорода, поступающего в недостаточном количестве.

Антиоксидантный эффект обеспечивается инактивацией СР, предупреждением их образования, активацией антиоксидантных ферментов и блокированием поступления в клетку продуктов распада СЖК. Указанный комплекс антиоксидантных эффектов позволяет утилизировать СР и нейтрализовать их негативное воздействие на организм.

Вазопротекторный эффект реализуется посредством активации синтеза оксида азота (NO) — наиболее мощного эндогенного вазодилатора, которому принадлежит особая роль в регуляции сосудистого тонуса. Оксид азота, воздействуя на гуанилатциклазу, способствует повышению синтеза циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов и их дилатацию (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010).

Рациональная фармакологическая коррекция тканевой ишемии приобретает особую актуальность вследствие крайней уязвимости ишемизированных органов к побочным эффектам целого ряда фармакологических воздействий. Так, попытки в условиях ишемии использовать для энергосинтеза СЖК путем применения стимуляторов  $\beta$ -окисления (L-карнитин) могут способствовать значительному усугублению кислородного голодания тканей (Румянцева С.А. и соавт., 2013).

Одним из хорошо изученных и широко применяемых в кардиологии цитопротекторов является триметазидин, в основе действия которого лежит блокада  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях в условиях ишемии, в результате чего угнетается более кислородозатратный путь синтеза АТФ из СЖК (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010).

Особым представителем группы цитопротекторов является мельдоний, блокирующий синтез карнитина из  $\gamma$ -бутиробетаина за счет обратимого конкурентного ингибирования фермента  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, тем самым снижая карнитинзависимый транспорт ЖК в митохондрии. К преимуществам мельдония в сравнении с триметазидином можно отнести то, что в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных промежуточных продуктов метаболизма ЖК, предшествующих  $\beta$ -окислению, которые могут

стать источником образования токсических липопероксидов вследствие активации свободнорадикальных процессов при ишемии или реперфузии миокарда (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010).

Таким образом, мельдоний является метаболически более «высокотехнологичным» цитопротектором, не «загрязняющим» митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет применять его даже при таких уязвимых состояниях, как хронические формы ИБС, ХСН ишемического генеза, метаболические нарушения в органах-мишенях, АГ.

В последние годы в Украине накоплен успешный клинический опыт комплексного фармакотерапевтического воздействия на все патогенетические звенья ишемического тканевого повреждения по препарату Метамакс («Дарница», Украина). Препарат обладает многокомпонентным действием, направленным на стабилизацию микроциркуляторного кровотока и энергостатуса.

### Клинические аспекты применения препарата Метамакс

Препарат Метамакс (мельдоний) содержит в качестве активного вещества 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат и является структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина (близкого по строению к основному нейромедиатору сосудистой и нервной систем — ацетилхолину). Препарат угнетает активность  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, снижает содержание свободного карнитина, снижает карнитинзависимое окисление ЖК. В условиях ишемии тканей восстанавливает баланс между доставкой кислорода и его потреблением клетками, предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно с этим активирует гликолиз без дополнительного потребления кислорода. Вследствие снижения концентрации карнитина происходит усиление синтеза вазодилатора  $\gamma$ -бутиробетаина. Метамакс оказывает стимулирующее воздействие на ацетилхолиновые рецепторы, что, в свою очередь, индуцирует эндотелиальную NO-синтазу, стимулирующую NO и снижающую содержание внутриклеточного кальция. Данные механизмы способствуют расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа, что проявляется умеренной рецепторно-индуцированной вазодилатацией, имеющей ключевое значение в условиях тканевой ишемии.

По данным литературы, применение препарата у пациентов с ИБС, в том числе перенесших вмешательства по поводу коронарного шунтирования и/или стентирования, способствовало нормализации эндотелиальной и гуморальной регуляции, снижению ПОЛ и повышению уровня защитных антиоксидантных систем (Волов Н.А. и соавт., 2006).

Метамакс способствует снижению синтеза длинноцепочечных ЖК и подавлению их транспортировки через клеточную мембрану. Препарат снижает также карнитинза-

висимое окисление, тем самым повышая эффективность использования кислорода и предупреждая внутриклеточное накопление активных радикалов ацилкарнитина — активированной формы неокисленных ЖК.

Механизм действия препарата Метамакс определяет широкий спектр его фармакологических эффектов — при сердечной недостаточности он способствует повышению сократительной функции миокарда и толерантности к физическим нагрузкам, снижению частоты стенокардитических приступов, при острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения — улучшению циркуляции крови в очаге ишемии, перераспределению мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка (Карпов Р.С., 2000; Курята А.В. и соавт., 2011).

Доказательная база кардиопротекторного эффекта мельдония подтверждена в ряде клинических исследований, данные которых свидетельствуют о замедлении формирования зоны некроза и укорочении периода реабилитации у больных инфарктом миокарда при его применении (Ярохно Н.Н. и соавт., 2006; Латфуллин И.А. и соавт., 2009).

Данные механизмы реализуются и при хронической цереброваскулярной патологии (Максимова М.Ю. и соавт., 2009; Стаценко М.Е. и соавт., 2011). Доказана высокая эффективность и антиоксидантные эффекты мельдония у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения (Румянцева С.А. и соавт., 2013).

Метамакс проявляет также тонизирующее воздействие на центральную нервную систему, уменьшает выраженность функциональных нарушений соматической и вегетативной нервной системы, в том числе при абстинентном синдроме у больных хроническим алкоголизмом. Препарат оказывает положительное влияние на дистрофически измененные сосуды сетчатки и клеточный иммунитет.

Препарат способствует повышению работоспособности, уменьшению выраженности симптомов психического и физического перенапряжения, активизирует тканевый иммунитет и гуморальный иммунитет.

## Выводы

Широкий спектр фармакологического влияния цитопротектора Метамакс (мельдоний) обусловлен специфичностью механизма действия и способностью препарата к оптимизации внутриклеточного энергосинтеза независимо от этиологии и локализации развивающихся обменных нарушений в ишемизированных тканях.

Универсальность препарата Метамакс определяет его преимущественное положение среди других современных цитопротекторов.

Применение препарата у пациентов с заболеваниями системы кровообращения, для которых характерна высокая коморбидность, позволяет наиболее эффективно реализовать антигипоксический, антиоксидантный и ангиопротекторный эффект без дополнительной фармакологической нагрузки.

Основные цитопротекторные воздействия препарата Метамакс реализуются посредством:

- восстановления баланса между доставкой кислорода и его потреблением клетками в условиях ишемии тканей;
  - предупреждения блокирования транспорта АТФ;
  - снижения карнитинзависимого окисления ЖК;
  - активации гликолиза без дополнительного потребления кислорода;
  - стимуляции утилизации энергетически «выгодного» пирувата в гликолитическом цикле;
  - индукции эндотелиальной NO-синтазы, стимулирующей образование NO с последующим усилением вазодилатирующего эффекта
  - подавления накопления токсических продуктов обмена в клетке.
- Препарат Метамакс в составе комплексной терапии показан при следующих патологических состояниях:
- ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, ХСН), дисгормональная кардиомиопатия;
  - острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (инсульт, цереброваскулярная недостаточность);
  - снижение умственной и физической трудоспособности;
  - физические перегрузки (в том числе у спортсменов);
  - кровоизлияние в сетчатку различной этиологии.

## Список использованной литературы

Абакумова Ю.В., Ардамавский Н.А. (2000) Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор. Вестн. новых мед. технологий, 7(3): 66–71.

Асташкин Е.И., Глезер М.Г. (2012) Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология и сердеч.-сосуд. хирургия, 2(6): 58–65.

Волов Н.А., Люсов В.А., Ильина Е.Е. и др. (2006) Роль миокардиальной цитопротекции в коррекции ишемической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших ТЛАП и стентирование коронарных артерий. Рос. кардиол. журн., 1: 41–43.

Гусев Е.И., Скворцова В.И. (2001) Ишемия головного мозга. Москва, Медицина, 328 с.

Карпов Р.С. (2000) Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 6: 69–74.

Курята А.В., Гейченко В.П., Мужчиц Л.В. (2011) Эффективность использования препарата метаболического действия милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца, и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и кортизола. Ліки України, 4(150): 68–73.

Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Жданова С.В. (2010) Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Трудный пациент, 6–7(8): 26–30.

Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. (2001) Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва, 78 с.

Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмурзин Г.П. и др. (2009) Эффективность милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Вестн. соврем. клин. медицины, 2(4): 23–25.

Максимова М.Ю., Кистенев А.Б., Домашенко М.А. и др. (2009) Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. Рос. кардиол. журн., 4(84): 54–62.

Михин В.П. (2011) Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии. Архив внутр. медицины, 1: 21–28.

Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. (2010) Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. Рос. кардиол. журн., 4(84): 158–168.

Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Ступин В.А. и др. (2013) Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью. Рацион. фармакотерапия в кардиологии, 9(3): 316–322.

Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. (2012) Алгоритмы и схемы терапии заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. Медицинская книга, Москва — Санкт-Петербург, 431 с.

Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. (2011) Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. Рос. кардиол. журн., 4: 124–128.

Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Нифонтов Е.М. и др. (2005) Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. Сердеч. недостаточность, 4: 148–156.

Ярохно Н.Н., Рифель А.А., Бураков А.А. и др. (2006) Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда. Бюл. Сибир. отделения РАМН, 3(121): 107–111.

Altamura C., Squitti R., Pasqualetti P. et al. (2009) Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke. Stroke, 40(4): 1282–1288.

Chan P.H. (2001) Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J. Cereb. Blood Flow Metab., 21(1): 2–14.

Dzau V., Braunwald E. (1991) Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am. Heart J., 121(4 pt. 1): 1244–1263.

Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. (2006) The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation, 114(25): 2850–2870.

Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S. et al. (2008) Lipid peroxidation in stroke patients. Clin. Chem. Lab. Med., 46(1): 113–117.

Gentile N.T., Seftchick M.W., Huynh T. et al. (2006) Decreased mortality by normalizing blood glucose after energy acute ischemic stroke. Acad. Emerg. Med., 13(2): 174–180.

Kontos H. (2001) Oxygen Radicals in Cerebral Ischemia: The 2001 Willis Lecture. Stroke, 32(11): 2712–2716.

Pillutia P., Hwang Y.C., Augustus A. et al. (2005) Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 288(6): 1229–1235.

Rodrigo R., Fernández-Gajardo R., Gutiérrez R. et al. (2013) Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. CNS Neurol. Disord. Drug Targets, 12(5): 698–714.

Siesjö B., Elmér E., Janelidze S. et al. (1999) Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure. Acta Neurochir. Suppl., 73: 7–13.

Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. (2005) Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol. Rev., 85(3): 1093–1129.