

Возможности метаболической терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина инвалидности и смертности во всем мире, представляющая не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему (Міністерство охорони здоров'я України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», 2016). Каждые 37 с в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 1 человек (Rosamond W. et al., 2008). В Украине в структуре смертности от кардиоваскулярной патологии основное место занимает ишемическая болезнь сердца.

Современная стратегия терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) предусматривает назначение препаратов, действие которых направлено на улучшение прогноза и симптомов заболевания. Однако не менее важным аспектом лечения является нормализация энергетического метаболизма клетки (Усачева Е.В., 2016). При ишемии развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его обеспечения. Это приводит к развитию гипоксии миокарда, сопровождающейся снижением продукции аденозинтрифосфата и активацией процессов свободнорадикального окисления, ведущих к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов и гибели клеток. Активация свободнорадикальных процессов при атеросклерозе обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов. Кроме того, атерогенные липиды в высокой концентрации (липопротеиды низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности, триглицериды) служат легкодоступным субстратом для реакций перекисного окисления. Перекисно-модифицированные липопротеиды обладают значительно большей атерогенной активностью, увеличивают накопление холестерина в стенке артерий и ускоряют прогрессирование атеросклероза (Михин В.П., 2011). Поэтому, несмотря на многолетние споры, метаболическая коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) является аргументированным подходом с точки зрения патофизиологии (Евсеева М.Е. и соавт., 2008). Под метаболической терапией в кардиологии подразумевают улучшение энергетического метаболизма в сердечной мышце путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне кардиомиоцитов без влияния на коронарный кровоток и системную гемодинамику. Принципиально можно выделить два основных направления метаболической терапии — оптимизацию процессов образования и расхода энергии, а также нормализацию баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой (Житникова Л.М., 2012).

Первыми препаратами, направленными на улучшение состояния энергообмена миокарда при ССЗ, были витамины группы В (инозит, инозин (рибоксин)). Инозин — естественный метаболит пуринового обмена — реализует свои метаболические эффекты на миокард, будучи агонистом пуриnergических рецепторов, при участии которых происходит активация гликолиза — важнейшего процесса для поддержания энергетического пула в миокарде в условиях гипоксии. Кроме того, инозин потенцирует эффекты аденозина, участвующего в образовании оксида азота (NO) и развитии вазодилатации (Ракша Н.Г. и соавт., 2010).

В литературе имеются сообщения, согласно которым инозин обладает способностью стимулировать потребление глюкозы и синтез гликогена в мышцах, повышать концентрацию аденозинтрифосфата в мышечных волокнах, тем самым улучшая условия энергетического снабжения миофибрилл (Труш В.В., 2012). Установлено, что инозин обладает положительным инотропным эффектом, улучшая сократительную функцию сердца за счет увеличения силы сердечных сокращений и минутного объема кровообращения (Czarnecki W., Noble M.I.M., 1983), а также отрицательным хронотропным эффектом (Hoffmeister H.M. et al., 1987). При этом инозин имеет свойства органопротектора (в том

числе кардиопротектора), ограничивая стрессовые и гипоксические повреждения (Szabo C. et al., 2006; De Stefani S. et al., 2008). Отмечен выраженный противовоспалительный эффект инозина, заключающийся в способности ограничивать продукцию провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1b, -6 и других компонентов реакций, вызванных введением эндотоксина — липополисахарида (Haskó G. et al., 2000). В эксперименте выявлено повышение выживаемости животных в условиях применения инозина при геморрагическом и септическом шоке (Liaudet L. et al., 2001), а также при остановке кровообращения (Veres G. et al., 2010). Органопротекторный эффект инозина в критических ситуациях частично связывают с его способностью повышать в эритроцитах продукцию 2,3-дифосфоглицерата, способствующего увеличению диссоциации оксигемоглобина и отдаче кислорода тканям (De Verdier C.H., Westman M., 1973).

Инозин, имея противовоспалительные, анаболические, метаболические, антигипоксические и антиаритмические свойства, участвует в регуляции многих физиологических процессов в организме (Булгакова В.А. и соавт., 2010). Учитывая универсальность его анаболического действия на периферические ткани, а также тот факт, что после введения в организм инозин преимущественно накапливается в миокарде, почках, печени и скелетных мышцах, можно полагать, что он незаслуженно забыт.

L-карнитин — аминокислота, родственная витаминам группы В (карнитин также называют витамином ВТ, В₁₁). Карнитин играет важную роль в энергетическом обмене в миокарде: переносит свободные жирные кислоты внутрь митохондрии и тем самым повышает доступность наиболее предпочтительного субстрата для окислительного метаболизма в сердце (Яковлева Л.В. и соавт., 2011).

Систематический обзор 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших в общей сложности 3629 пациентов, показал, что применение L-карнитина способствует достоверному снижению смертности от всех причин и с высокой степенью достоверности — снижению частоты развития желудочковой аритмии и стенокардии (DiNicolantonio J.J. et al., 2013). Потенциальный механизм, лежащий в основе положительного действия L-карнитина при ССЗ, скорее всего, является многофакторным и может быть частично связан со способностью этого вещества улучшать энергетический метаболизм в митохондриях кардиомиоцитов за счет усиления транспорта длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, где происходит β-окисление, удаление токсичных недоокисленных остатков жирных кислот, снижение концентрации длинноцепочечных жирных кислот, которая повышается при ишемии, а также за счет восстановления в миокарде сниженного уровня L-карнитина. Более того, L-карнитин оказывает благоприятное воздействие на ремоделирование левого желудочка, способствуя значительному уменьшению его объема после острого инфаркта миокарда (ОИМ). Кроме того, L-карнитин также снижает частоту желудочковых аритмий после ОИМ, что может частично объяснять отмеченное в исследовании Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico 2 (CED-IM 2) снижение смертности на 39% в первые 5 дней при применении данного препарата (27 и 44 случаев; относительный риск

0,61, 95% доверительный интервал 0,37–0,98; $p=0,041$) (Rizzon P. et al., 1989; Martina B. et al., 1992). Эти данные указывают на то, что L-карнитин может снижать смертность от всех причин, а также частоту возникновения желудочковых аритмий и развития стенокардии у пациентов с ОИМ. В ряде исследований выявлено, что L-карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП (Ефимова Е.В. и соавт., 2002; Губергриц Н.Б. и соавт., 2012).

Хотя применение L-карнитина обсуждается уже достаточно длительное время, большинство проведенных исследований включали небольшое количество пациентов и не имели четко определенных твердых конечных точек. Все эти данные указывают на необходимость проведения крупного РКИ эффективности этого препарата в современных условиях.

Еще одним метаболическим препаратом является условно незаменимая аминокислота L-аргинин. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин, однако главная роль аргинина в организме человека — являться субстратом для синтеза NO (Böger R.H., 2007). Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргиномом, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции у пациентов с гиперхолестеринемией (Maxwell A.J. et al., 2000; Kawano H. et al., 2002).

S.G. West и соавторы (2005) в РКИ выявили, что пероральный прием L-аргинина способствует снижению артериального давления, уровня гомоцистеина в плазме крови и увеличению периода напряжения желудочков (West S.G. et al., 2005).

Применение L-аргинина с симвастатином, по данным F. Schulze и соавторов (2009), обусловило значительное снижение уровня триглицеридов по сравнению с группой принимавших только симвастатин.

Оксисленный холестерин ЛПНП повышает экспрессию аргиназы и снижает уровень eNOS в эндотелиоцитах, приводя к уменьшению продукции NO. У пациентов со стабильной ИБС применение L-аргинина способствовало улучшению эндотелиальной функции и снижению окисления ЛПНП (Yin W.H. et al., 2005).

В ряде исследований у пациентов с ИБС выявлены положительные эффекты L-аргинина: улучшение толерантности к физической нагрузке и снижение агрегации тромбоцитов (Созыкин А.В. и соавт., 2000), снижение функционального класса стенокардии, артериального давления, улучшение качества жизни, повышение концентрации L-аргинина, циклического гуанозинмонофосфата, соотношения L-аргинин/асимметричный диметиларгинин (asymmetric dimethylarginine — ADMA) (Pallosi A. et al., 2004).

Таким образом, результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина (как активного донатора NO) в клинической практике при ССЗ.

Чрезвычайно важно, чтобы пациентам с ССЗ прежде всего были обязательно назначены жизнеспасующие средства — препараты базисной терапии. Но также не следует забывать о метаболической терапии, которая, с одной стороны, поможет оптимизировать энергообмен миокарда в условиях выраженной ишемии, что повышает его жизнеспособность, с другой — большинство кардиопротекторов обладают антиоксидантными свойствами, что делает их незаменимыми в борьбе с последствиями окислительного процесса. Такие средства существуют, а как ими правильно воспользоваться — в этом и состоит искусство врача.

Список использованной литературы

Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Катосова Л.К. и др. (2010) Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией. Педиатр. фармакол., 7(5): 30–37.

Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лукашевич Г.М. (2012) L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению. Сучасна гастроентерол., 2(64): 114–121.

Евсеева М.Е., Никулина Г.П., Ростовцева М.В. (2008) Применение метаболических препаратов при основной сердечно-сосудистой патологии у больных различного возраста. Поликлиника, 4: 72–75.

Ефимова Е.В., Гуськова Т.А., Копелевич В.М., Гунар В.И. (2002) Ацетил-L-карнитин: биологические свойства и клиническое применение (обзор). Хим.-фармацевт. журн., 36(3): 3–7.

Житникова Л.М. (2012) Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция — как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ (Русский медицинский журнал), 4: 137–143.

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

Міністерство охорони здоров'я України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України» (2016) Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України (<http://www.uiph.kiev.ua/download/Vidavnictvo/Shchorichna%20dopovid/%D0%A9%D0%BE%D1%80%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B0%20%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%B4%D1%8C.2017.pdf>).

Рақша Н.Г., Драган Л.П., Андрійчук Т.Р. (2010) Вплив рибоксину на процеси пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ензимів в тиоцитах щурів в умовах променевого ураження. Укр. біохім. журн., 82(4): 48–52.

Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. (2000) Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Тер. арх., 72(8): 24–27.

Труш В.В. (2012) Модулирующее влияние анаболиков на проявление эффектов дексаметазона на нервно-мышечную передачу у белых крыс. Вісн. пробл. біол. мед., 2(1): 95–100.

Усачева Е.В. (2016) Мифы и реальность кардиопротективной терапии. РМЖ (Русский медицинский журнал), 9: 546–550.

Яковлева Л.В., Безчаснюк Е.М., Улесов А.В. и др. (2011) Укр. журн. клін. лаб. мед., 6(2): 17–24.

Böger R.H. (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. J. Nutr., 137: 1650S–1655S.

Czamecki W., Noble M.I.M. (1983) Mechanism of the inotropic action of inosine on canine myocardium. Cardiovasc. Res., 17(12): 735–739.

De Stefani S., Micali S., De Carne C. et al. (2008) Shockwave lithotripsy and protective role of inosine: early and late evaluation in an experimental model. J. Endourol., 22(5): 1059–1063.

De Verdier C.H., Westman M. (1973) Intravenous infusion of Inosine in Man: Effect on Erythrocyte 2,3-Diphosphoglycerate Concentration and on Blood Oxygen Affinity. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 32(3): 205–210.

DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. (2013) L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin. Proc., 88(6): 544–551.

Haskó G., Kuhel D.G., Németh Z.H. et al. (2000) Inosine inhibits inflammatory cytokine production by a posttranscriptional mechanism and protects against endotoxin-induced shock. J. Immunol., 164(2): 1013–1019.

Hoffmeister H.M., Betz R., Fiechtner H., Seipel L. (1987) Myocardial and circulatory effects of inosine. Cardiovasc. Res., 21(1): 65–71.

Kawano H., Motoyama T., Hirai N. et al. (2002) Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. Atherosclerosis, 161(2): 375–380.

Liaudet L., Mabley J.G., Soriano F.G. et al. (2001) Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 164(7): 1213–1220.

Martina B., Zuber M., Weiss P. et al. (1992) Anti-arrhythmia treatment using L-carnitine in acute myocardial infarct. Schweiz. Med. Wochenschr., 122(37): 1352–1355.

Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P. (2000) Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity. Cardiovasc. Drugs Ther., 14(3): 309–316.

Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al. (2004) Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. Am. J. Cardiol., 93(7): 933–935.

Rizzon P., Biasco G., Di Biase M. et al. (1989) High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. Eur. Heart J., 10(6): 502–508.

Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2008) Heart disease and stroke statistics — 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation, 117(4): e25–e146.

Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. (2009) L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. Nutr. Res., 29(5): 291–297.

Szabo C., Stumpf N., Radovits T. et al. (2006) Effects of inosine on reperfusion injury after heart transplantation. Eur. J. Card. Thor. Surg., 30: 96–102.

Veres G., Radovits T., Seres L. et al. (2010) Effects of inosine on reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. J. Cardiothorac. Surg., 5: 106.

West S.G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F. (2005) Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men. J. Nutr., 135(2): 212–217.

Yin W.H., Chen J.W., Tsai C. et al. (2005) L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. Clin. Nutr., 24(6): 988–997.

□

UA-NP-TANI-PUB-042018-001