

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

### MODERN REPRESENTATIVES OF CYTOPROTECTIVE THERAPY IN MEDICAL PRACTICE

**O. Garmanova  
V. Zyazina  
S. Kuznetsov**

*Summary.* The article is devoted to a new direction in the medical practice of comorbid pathology — the use of cytoprotective and antioxidant drugs. The mechanisms of intracellular development of tissue hypoxia and ischemia, oxidative stress, as well as methods of their correction with drugs are considered in detail. The classification of cytoprotectors with a more detailed consideration of the first group, where the main mechanism is oxidative stress and endothelial dysfunction.

*Keywords:* cytoprotectors, endothelial dysfunction, antioxidants, ischemic heart disease, chronic heart failure.

**Гармонова Ольга Анатольевна**

Врач-кардиолог, к.м.н., БУЗ Воронежской области  
«Воронежская областная клиническая больница № 1»,  
г. Воронеж

**Зязина Виктория Олеговна**

Врач-кардиолог, д.м.н., профессор, БУЗ Воронежской  
области «Воронежская областная клиническая больница  
№ 1», г. Воронеж

**Кузнецов Сергей Иванович**

БУЗ Воронежской области «Воронежская областная  
клиническая больница № 1», г. Воронеж  
vicky\_88@inbox.ru

*Аннотация.* Статья посвящена новому направлению в лечебной практике коморбидной патологии — применению цитопротективных и антиоксидантных препаратов. Подробно рассмотрены механизмы внутриклеточного развития гипоксии и ишемии тканей, окислительного стресса, а также способы их коррекции лекарственными препаратами. Приведена классификация цитопротекторов с более подробным рассмотрением первой группы, где основным механизмом является окислительный стресс и дисфункция эндотелия.

*Ключевые слова:* цитопротекторы, дисфункция эндотелия, антиоксиданты, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

**П**риоритетные программы в рамках национального развития здравоохранения за последние годы привели к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но она еще остается на достаточно высоком уровне в сравнении со странами Европы и Америки [5]. Основными причинами смертности от ССЗ являются ИБС и инсульт на фоне сопутствующей коморбидной патологии. К ней относятся артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая почечная недостаточность (ХПН), возраст больного, фибрилляция предсердий (ФП), что приводит к прогрессированию и увеличению частоты осложнений от ССЗ [5].

Лечебная тактика врачей успешна по многим направлениям, таким как, оказание высокотехнологической помощи (применение чрескожного коронарного вмешательства, тромболитической терапии), традиционная антиангинальная терапия коронарного атеросклероза, применение гиполипидемических, гипогликемических,  $\beta$ -адреноблокаторов, антиаритмических препаратов и другое. Однако, есть группа препаратов, которые недостаточно применяются у пациентов с коморбидной патологией, но клинический успех их высокий.

Эта группа основывается на области знаний биохимии и патофизиологии клеток, технологии развития синтеза органических соединений и возможностях фармацевтики — современные кардиоцитопротекторы.

Классификация кардиоцитопротекторов впервые была принята на VII Конгрессе Российского научного медицинского общества терапевтов в Москве, 23–25 ноября 2012 года, предложенная В.П. Михиным (2011 г.), построенная на локализации фармакологического эффекта препарата. Выделяют следующие группы:

#### I. Внутримитохондриальные цитопротекторы.

##### 1. 1. Торможение окисления жирных кислот:

- ◆ подавление  $\beta$  — окисления жирных кислот (триметазилин, ранолазин);
- ◆ подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (мельдоний).

##### 1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (2 — этил — 6 — метил — 3 — оксипиридина сукцинат).

##### 1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q 10).

II. Транспорт энергетического субстрата в митохондри (фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота).

III. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин) — слабо разработаны и мало эффективны.

IV. Антиоксиданты (эмоксипин) и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами [12].

Развитие дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его поступление (доставкой) сопровождается гипоксией клеток и приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма. В результате чего снижается продукция молекул АТФ (основной энергетический субстрат клеток) и активируется свободно — радикальное окисление, что приводит к угнетению нормальной активности клеток и их гибели (в случае длительного воздействия). У пациентов с коморбидной патологией эти процессы происходят быстрее, т.к. наличие дислипидемии служит легким субстратом для перекисного окисления липидов, что ускоряет прогрессирование атеросклероза и патологию сосудистой стенки [6, 10]. Запускается порочный круг.

Выраженность ишемии миокарда активирует окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов, возникает накопление промежуточных метаболитов цикла Кребса, жирных кислот, приводящих к образованию свободных радикалов. Последние угнетают антиоксидантную систему организма (защиту), в клетке увеличиваются кислородные радикалы, которые и разрушают клеточные структуры, приводя к развитию осложнений со стороны ССЗ и не только [9].

Разрушенные клетки и их метаболиты выходят в кровеносное русло и тем самым, повышают свертываемость крови, агрегацию и адгезию тромбоцитов, разрушается оксид азота, обладающий вазодилатирующим действием, который синтезируется сосудистым эндотелием, развивается ангиоспазм. А это грозный фактор развития инфаркта миокарда и/или инсульта [13].

Активация свободных радикалов при СД, АГ, ФП усугубляют дисфункцию сосудистого эндотелия за счет того же механизма [5], только этот процесс идет дольше по времени и приводит к снижению эффективности большинства гипотензивных и гиполипидемических препаратов, проявляющих вазодилатацию через рецепторы системы эндотелия и NO [2, 5].

Изменения в миокарде, происходящие при острых и хронических формах ишемической болезни сердца, возникают вследствие накопления высокоактивных сво-

бодных радикалов в клетках, которые токсины в отношении последних, приводя к их гипоксии и гибели. Сегодня существует много групп лекарственных средств, таких как вазоактивные (нитраты, блокаторы кальциевых каналов) — расширяют просвет сосудистого русла, уменьшая ангиоспазм;  $\beta$ -адреноблокаторы — снижают потребность миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений; гипотензивные — снижение артериального давления и другие. При наличии коморбидной патологии (СД, АГ, ХПН, ФП) использование только средств, направленных на вышеуказанные механизмы недостаточно. В той связи интерес представляют миокардиальные цитопротекторы.

Основным действием их становится увеличение способности миокарда переносить ишемию и сохранять жизнеспособность тканей в процессе гипоксии, быстро восстанавливая функциональную активность.

Миокардиальная цитопротекция улучшает энергообразование ишемизированной ткани за счет оптимизации образования и расходования АТФ, снижает образование свободных радикалов и инактивирует свободные радикалы кислорода, образующиеся в процессе окислительного стресса. Оптимизируются внутриклеточные энергообмены вследствие введения в клетку (митохондрию) молекулы АТФ, промежуточных продуктов окисления глюкозы или жирных кислот, включаются анаэробные пути окисления гликолиза. Переключаются аэробные цепи синтеза АТФ на анаэробные (кислородосберегающие) пути.

Создан довольно большой перечень лекарственных препаратов для лучшей переносимости клеткой острой и хронической гипоксии. К ним относятся препараты, которые прямо воздействуют на поддержание в условиях гипоксии синтеза АТФ вследствие снижения потребности в кислороде.

В норме кардиомиоциты получают энергию (молекулу АТФ) из расщепления глюкозы и жирных кислот в процессе цикла Кребса при достаточной оксигенации и кровоснабжении [6]. Но мы имеем пациентов, которые страдают нарушением этого процесса.

Большинство кардиопротекторов, которые используются в настоящее время блокируют  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях и стимулируют окисление глюкозы. К ним относятся Триметазидин, Мельдоний, Этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Триметазидин оказывает антигипоксическое действие. Эффект цитопротектора связан с повышением энергетического потенциала. В результате активируются окислительные декарбоксилирования и развивается рациональная потребность в кислороде (блокирует

ся окисление жирных кислот и усиливается аэробный гликолиз). Вследствие ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы, блокирует  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях, что стимулирует окисления глюкозы. Это предотвращает снижение фосфокреатина и внутриклеточного содержания АТФ.

Функция мембранных ионных каналов в условиях ацидоза начинает нормально функционировать (нормализация внутриклеточного содержания ионов калий), продукция протонов снижается, что ограничивает внутриклеточное накопление кальция и натрия в кардиомиоцитах.

Вследствие ишемии миокарда и его реперфузией способствует уменьшению внутриклеточного ацидоза и повышению фосфатов, препятствуя свободным радикалам, сохраняя целостность клеточных мембран, увеличивает продолжительность электрического потенциала, снижает выделение креатинфосфокиназы из клеток и значительное повреждение ишемизированных кардиомиоцитов [3, 14, 17].

Проводились исследования касаемые накопления большого количества в митохондриях недоокисленных жирных кислот, которые могут образовывать токсичные свободные радикалы. Однако, это не подтвердилось рандомизированными исследованиями [3, 8, 11, 16].

Другой представитель данной группы — Мельдоний не обладает такими нежелательными эффектами. Он является синтетическим аналогом гамма-бутиробетаина (обладает вазодилатирующими свойствами), вещества, которое находится в каждой клетке организма человека. Инактивация образования карнитина и транспортировка через оболочки клеток длинноцепочечных жирных кислот ингибируются гамма-бутиробетаингидрооксиназой, что препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот (производные ацилкарнитина и ацилкофермента А).

При ишемии и реперфузии активируются свободнорадикальные процессы, вследствие чего образуются токсические пероксиды из недоокисленных промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот ( $\beta$ -окисление). Однако, Мельдоний не увеличивает их уровень в данном процессе [7].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат еще один представитель, улучшающий энергетический обмен в ишемизированной клетке за счет уменьшения потребности кардиомиоцита в кислороде на каждую синтезируемую молекулу АТФ. Он максимально утилизирует глюкозу, не угнетая окисление жирных кислот, за счет стимуляции сукцинатзависимых фрагментов цикла Кребса в митохондриях [4, 11, 13–14], подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксидоксидазы, повышает соотношение липид-белок, восстанавливает структуру и функцию мембраны кардиомиоцитов. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов ( $\text{Ca}^{2+}$ -независимой ФДЭ, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Имеет несколько форм использования: пероральная и инъекционная, что позволяет использовать препарат при острых ишемических ситуациях (инфаркт, инсульт и другое) [1, 11].

Применение препаратов данной группы в качестве дополнения к стандартной медикаментозной терапии позволяет повысить толерантность к физической нагрузке, улучшить действие лекарственных препаратов, сократить прием нитропрепаратов, антиаритмических препаратов, увеличить объем выполняемой работы, улучшить качество жизни пациентов, уменьшить частоту и продолжительность периодов ишемии и другое [10, 11, 15].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике // РМЖ. 2004. Т. 12, № 15.
2. Бойцов С. А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 3. С. 2–9.
3. Васюк Ю. А., Куликов К. Г., Кудряков О. Н., Крикунова О. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. 2008. Том 13, № 236. С. 41.
4. Воронина В. А. Отечественный препарат нового поколения. Мексидол®: основные эффекты, механизм действия, применение. Москва, 2005.
5. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед, 2006. 254 с.
6. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001.
7. Калвиньш И. Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. 2002. № 3. С. 3–15.
8. Кухарчук В. И., Сергиенко И. И., Гобрусенко С. А. и др. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Врач. 2007. № 10. С. 56–62.

9. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва: РКНПК МЗ РФ, 2001.
10. Меньшикова Е. Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, С. М. Шергин. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994. С. 58–77.
11. Михин В. П. Кардиопротектор Мексикор — новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Под ред. д.м.н., проф. В. П. Михина. Москва, 2008. 52 с.
12. Михин В. П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // Архивъ внутренней медицины. 2011. № 1. С. 21–28.
13. Современный подход к цитопротективной терапии. Методическое пособие для врачей. Под ред. Ю. Б. Белоусова. М., 2010, 34 с.
14. Сыркин А. Л., Долецкий А. А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10(1). С. 1–4.
15. Тюриков П. Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности Милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения / П. Ю. Тюриков // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2004. № 3. С. 57–59.
16. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // Rev. Port Cardiol. 2000. № 19 (Suppl. 5): V35–9.
17. IONA Study Group. Effect of Nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1269–1275.
18. [www.vidal.ru](http://www.vidal.ru)

© Гармонова Ольга Анатольевна, Зязина Виктория Олеговна, Кузнецов Сергей Иванович (vicky\_88@inbox.ru).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Воронежская областная клиническая больница № 1