

А.В. Курята, д. мед. н., профессор, кафедра внутрішньої медицини 2
Дніпропетровської медичної академії МЗ України

Реперфузійне пошкодження міокарда: стратегія медикаментозної терапії

Ущерб, нанесений серцевій м'язу при гострому інфаркті міокарда (ІМ), являється результатом двох процесів: ішемії та наступної реперфузії (Ibanez V., Neusch G., 2015). Реперфузійне пошкодження – синдром, що виникає внаслідок відновлення коронарного кровотоку в ішемізованій зоні та характеризується міокардіальною, електрофізіологічною і/або судиною дисфункцією (Ватутин Н.Т. та соавт., 2013).

В нинішнє час увагу дослідників зосереджено на внутрішньоклітинних процесах та функціональному стані клітин та субклітинних структур, що відображає зміни в стратегії медикаментозної терапії пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ОКС) (Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction ESC Clinical Practice Guidelines, 2018).

Ішемія та реперфузія

Процес повного або часткового відновлення кровотоку в ішемізованій зоні міокарда відбувається спонтанно або за допомогою реперфузійних технологій. Спонтанна реперфузія може відбуватися внаслідок лізису або реканалізації коронарного тромба, припинення спазму коронарної артерії, посилення колатерального кровотоку в зоні ішемії. Також реперфузія досягається за допомогою внутрішньовенного введення тромболітичних препаратів, а також шляхом стентування коронарних артерій. Незважаючи на диференційований механізм, відновлення кровотоку в оклюзованій артерії викликає ряд процесів, об'єднаних в термін «реперфузійне пошкодження міокарда», які негативно впливають на відновлення функції ішемізованого міокарда (ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization, 2018).

Реперфузійне пошкодження може проявлятися контрактильною дисфункцією («станінований» або «оглушений» міокард), пошкодженням судин мікроциркуляторного русла та відсутністю відновлення кровотоку на рівні тканин (феномен no-reflow), реперфузійними аритміями та необоротним пошкодженням міокарда, що закінчується в прискореній смерті кардіомиоцитів, функція яких була порушена передшествоващою ішемією (Ватутин Н.Т. та соавт., 2013). Згідно експериментальних даних, саме реперфузійне пошкодження спровоковано приблизно 50% остаточного розміру зони некрозу при гострому ІМ (Yang X.C. et al., 2007).

В основі розвитку реперфузійного пошкодження міокарда та реперфузійних аритмій лежать наступні механізми, які доповнюють один одного та взаємопов'язані:

- небагатоприятні ефекти реоксигенації ішемізованого тканин з утворенням вільних радикалів кисню («кислородний парадокс»);
- надмірне надходження іонів кальцію з екстрацелюлярного простору всередину кардіомиоцитів з наступним порушенням функції мітохондрій, зниженням продукції аденозинтрифосфату (АТФ), утворенням контрактури кардіомиоцитів та в наступному їхній смерті («кальцієвий парадокс»);
- механічне пошкодження кардіомиоцитів при відновленні кровотоку (Долженко М.Н., Довганич Н.В., 2008).

Мітохондріальна пора

Один з основних патогенетичних механізмів реалізації реперфузійного пошкодження

При ішемії міокарда та його наступній реперфузії кардіомиоцити гинуть в результаті апоптозу. Найбільш ймовірною причиною в цій ситуації вважається розвиток дисфункції мітохондрій із-за відкриття в їхній внутрішній мембрані неспецифічних каналів високої провідності для молекул розміром менше 1500 дальтон. Цей канал іменується мітохондріальною порою. Мітохондріальна поря Ca²⁺-залежна поря утворена комплексом білків та представляє собою неселективний канал, який проходить через зовнішню та внутрішню мембрану мітохондрії та грає важливу роль в кальцієвому обміні між даними органелами та середою (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) (Gordan R. et al., 2016).

mPTP функціонує шляхом зміни структури складових її білків, регулюючи тем самым енергетичні процеси та електролітний обмін в «екстремальних ситуаціях». Відкриття відбувається при певних патологічних станах, таких як інсульт, черепно-мозгова травма, нейродегенеративні захворювання, печінкова енцефалопатія, м'язова дистрофія, ІМ та др. (Linkermann A. et al., 2016). В частині, при ішемії міокарда наявність активної mPTP є фактором, який грає важливу роль в реперфузійному пошкодженні міокарда, оскільки в час самого епізоду ішемії mPTP закрита, але відкривається миттєво, як тільки відновлюється ток крові до тканин (Левченкова О.С. та соавт., 2014; Ong S.B.,

Samangouei P., 2015). Крім транспортної, mPTP виконує також регуляторну функцію, ініціюючи процес клітинної деградації та безпосередньо беручи участь в реалізації мітохондріального сигнального шляху апоптозу. Відкриття mPTP в внутрішній мембрані супроводжується падінням потенціалу між внутрішньої та зовнішньої середою клітини, надходженням води та іонів в матрикс мітохондрій, їх набуханням та розривом зовнішньої мембрани. Розширення дихальної ланки, викид цитохрому С та інших факторів апоптозу, а також переважання гідролізу АТФ над синтезом в кінцевому підсумку призводять до смерті клітин.

Таким чином, доля клітин після ОКС залежить від ступеня та тривалості відкриття її mPTP (Cung T.T. et al., 2015). Якщо підвищення проникності mPTP відбувається тимчасово, клітка може відновитися, але якщо відкриття більш виражене та тривале, то клітка піддається апоптозу.

...і мішень для фармакотерапії

Для зменшення реперфузійного пошкодження міокарда застосовують ендогенну (пре-, пери-, посткондиціонування) кардіопротекцію, інгібування сигнальних шляхів апоптозу кардіомиоцитів, ендотеліо- та вазопротекцію, а також гіпотермію (Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D., 2009; Ватутин Н.Т. та соавт., 2013).

Для запобігання виникненню ускладнень ОКС необхідно зменшити прогресуюче пошкодження кардіомиоцитів та вираженість внутрішньоклітинних порушень, що виникають з перших секунд розвитку ішемії. Тому в нинішнє час активно розробляються методи зменшення реперфузійного пошкодження та міокардіальної цитопротекції. Раніше вивчалися можливості дії гемодинамічно активних лікарських засобів, що володіють властивостями антиоксидантів, інгібіторів катаболічних ферментів та мембранопротекторів (Вакалюк І.П., 2016). Нинішнє майбутнє за препаратами, що мають миттєво гемодинамічні та цитопротекторні ефекти.

При цьому саме mPTP є перспективною мішенню для фармакологічного впливу, оскільки виконує важливу регуляторну функцію в життєдіяльності клітин. Вона бере участь не тільки в регуляції метаболічних процесів в різних умовах функціонування клітин, але і в реалізації мітохондріального сигнального шляху апоптозу (Левченкова О.С. та соавт., 2014; Linkermann A. et al., 2016).

Інгібітори мітохондріальної пори:

L-карнітин та L-аргінин

Властивостями блокувальних mPTP володіють молекули левокарнітину (L-карнітину) та L-аргініну (Opie L.H., 1979; Evans N.W. et al., 2002; Шиманська Т.В. та соавт., 2009; Левченкова О.С. та соавт., 2014; Jiang H., Liu M., 2018).

L-карнітин бере участь в процесі β-окислення жирних кислот (ЖК) та вироботці енергії в мітохондріях, а також виступає в якості специфічного ко-фактора, контролюючого швидкість окислення довголанцюгових ЖК та сприяючи їхній переносу через внутрішню мембрану мітохондрій. Крім того, L-карнітин бере участь в віддаленні надлишку ЖК з мітохондрій, а також з цитоплазми, запобігаючи таким чином розвитку цитотоксичного ефекту. В умовах ішемії в мітохондріях накопичується ацилкоензим А, баланс якого з вільним коензимом А

підтримується за рахунок роботи так званого карнітинового челнока, що транспортує ацильні залишки ЖК (Вакалюк І.П., 2016).

При ОКС антиоксидантний та захисний ефект L-карнітину носить комплексний характер та пов'язаний з його здатністю видаляти вже утворені активні форми кисню, виступаючи в якості акцептора для таких радикалів (Opie L.H., 1979). L-карнітин транспортує вільні жирні кислоти в мітохондрію та стимулює β-окислення для корекції енергетичного обміну, сприяючи вироботці АТФ, та інгібує активність mPTP з транзитною проникністю (Opie L.H., 1979; Асташкин Е.І., 2016).

У 2013 г. було опубліковано систематичний огляд 13 контрольованих досліджень, що включали в загальну кількість 3629 пацієнтів, який показав, що застосування L-карнітину призводить до достовірного зниження смертності від будь-яких причин та з високою ступенем достовірності – к зменшенню частоти виникнення желудочкових аритмій та розвитку ІБС. Було показано, що механізм, що лежить в основі позитивного впливу L-карнітину на серцево-судинну патологію, є багаточинним та пов'язаний, в частині, з здатністю даної речовини покращувати енергетичний метаболізм в мітохондріях кардіомиоцитів (Dinicolantonio J.J., Lovie C.J. et al., 2013).

Нинішнє накоплено значущий досвід застосування L-карнітину у пацієнтів з різними формами ІБС та кардіомиопатіями (Площенко Ю.О., Клігуненко О.М., 2017). Показано, що рівень L-карнітину в міокарді знижується при ІБС, гострому ІМ, а також серцевій недостатності різного генезу (Regitz V. et al., 1990).

В свою чергу, високі концентрації L-карнітину викликають позитивний клінічний ефект при стенокардії, захворюваннях периферических судин, артеріальній гіпертензії (Arsenian M.A., 1997; Ferrari R. et al., 2004; Miguel-Carrasco J.L. et al., 2008; Zambrano S. et al., 2013). У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю він покращує функцію міокарда та клінічну симптоматику, а також добре переноситься (Xiaolong Song et al., 2017). Установлено, що левокарнітин сприяє зменшенню ризику атеросклерозу та ІБС у осіб з цукровим діабетом (Tarría P.S. et al., 2011). При цьому його антиангінальний та протиішемічний ефекти пов'язані з покращенням метаболізму міокарда та збереженням запасів АТФ в період ішемії (Bartels G.L. et al., 1994).

Добре вивчено застосування L-карнітину при ОКС. L-карнітин є фізіологічно важливим ко-фактором енергетичного обміну в кардіомиоциті в умовах гострої та хронічної ішемії. В частині, застосування L-карнітину в час 8 годин після появи симптомів зменшує розповсюдженість гострого ІМ (Rebuzzi A.G. et al., 1984; Singh R.B. et al., 1996; Tarantini G. et al., 2006).

L-карнітин зменшує розмір зони інфаркту, повертає до норми ритми, дилатацію лівого шлуночка та серцеву недостатність, а також покращує виживаність пацієнтів (Dinicolantonio J.J. et al., 2014).

Згідно даним Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013), в основі патогенезу ішемії міокарда лежить мікросудинна (ендотеліальна) дисфункція. L-аргінин має гемодинамічний, та ендотеліопротекторні ефекти. Аргінин є субстратом для утворення NO-синтази – фермента, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах (Торси В., Узун М., 2013). Він сприяє розширенню судин – це збільшує доставку кисню, що критично важливо в умовах ішемії. Аргінин викликає захисні ефекти: антигіпоксический, мембраностабілізуючий, цитопротекторний, антиоксидантний, дезінтоксикаційний. Він бере участь в регуляції міжклітинного обміну та процесів енергообеспечення, викликає захисний вплив при реперфузійному пошкодженні ішемізованого серця шляхом зупинення Ca-індуцированого відкриття мітохондріальної пори (Шиманська Т.В. та соавт., 2009; Левченкова О.С. та соавт., 2014).

Аргінин подавляє також синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. В експериментах на лабораторних тваринах було підтверджено захисний ефект аргініну на лізосомні ферменти та пов'язані з мембраною АТФази при індукцірованому ІМ (Ebenezar K. et al., 2003).

Таким чином, комплексна терапія в ранній період з використанням L-карнітину та L-аргініну є патогенетично обґрунтованим методом, що діє на основні активатори мітохондріальної пори та зменшує час та ступінь її відкриття, а також зменшує вираженість внутрішньоклітинних порушень міокарда та зменшує реперфузійне пошкодження при гострому ІМ міокарда.

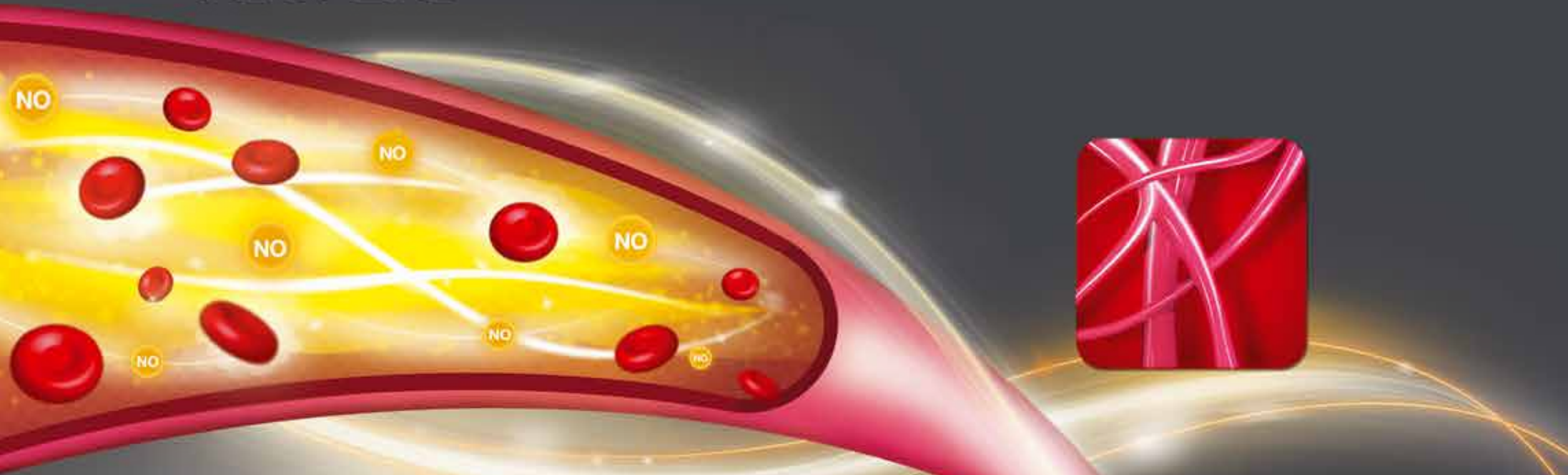
Справка 3У

L-карнітин та L-аргінін гідрохлорид входять в склад комбінованого препарату Тиворель®, розробленого компанією «Юрія-Фарм».

Тиворель® є необхідним компонентом ранньої терапії ОКС та застосовується з перших годин після проведення базового лікування та відновлення кровотоку. В складі комплексної терапії препарат викликає виражений антиішемічний ефект, а також запобігає подальшому пошкодженню кардіомиоцитів та розповсюдженню зони некрозу (Вакалюк І.П., 2016).

TIVOR-L®

ТИВОРЕЛЬ®



ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ПОСИЛЕНОЮ КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ НА ПАТОГЕНЕЗ ІХС:*

- Пов'язана з атеросклеротичною бляшкою обструкція епікардіальних артерій
- Локальний або дифузний спазм нормальних або уражених бляшкою артерій
- Мікросудинна (ендотеліальна) дисфункція
- Дисфункція лівого шлуночка в зв'язку з перенесеним некрозом міокарда і/або гібернацією.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТИВОРЕЛЬ. Склад: 1 мл розчину для інфузії містить 40 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левохідрату. Фармакологічна група: Амінокислоти. Фарм. властивості: Аргінін є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитів. Зменшує агрегацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, прискорює синтез протеїнів ваделів, запобігає утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, прискорює синтез ендотеліну-1. Левохідрат бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізм хітонової глі. Необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення та утворення енергії. Показання: ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда та стан після перенесення гострого інфаркту міокарда, стенокардія. Протипоказання: Підвищена чутливість до препарату. Також порушення функції нирок, плеврально-печінковий цироз, зворотні реакції в анамнезі, застосування калієвбаріюмих діуретиків, а також стронцію. Побічні реакції: Головертня, біль у суглобах, суєлість у роті, нудота, зміни в масі ввадення, виключаючи гіперемію, реакції гіперчутливості, виключаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця, розлади білих, запаморочення, судороги, тремор, частіше при підвищенні швидкості ввадення, гіперкаліємія та ін. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: ТОВ Юрія-Фарм. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №КА/10067/01/01 до 06.04.2021 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* Montalesco G., Sacchetti U., Achilliast S. et al. Task Force Members. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. - 2013. - Vol. 34. - P. 2949-3004.

ЮРІЯ-ФАРМ

