

Т.А. Хомазюк, ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

«Метаболическая» терапия в общей врачебной практике: кто победил?

Крупнейший советский биохимик В.А. Энгельгардт писал, что жизнь – это единство трех потоков – материи, энергии и информации. Действительно, возникновение и развитие живых систем стали возможны благодаря тому, что на самых ранних этапах эволюции возникли процессы их энергообеспечения. Общепризнанным в процессах жизнеобеспечения живого организма является научно обоснованное утверждение: без достаточного обеспечения энергией не может быть достигнуто полноценное функционирование клетки. В 1854 г. была опубликована работа немецкого патологоанатома Р. Вирхова «Целлюлярная патология», в которой впервые было высказано еще одно научное обоснованное утверждение, что основой всех болезней организма являются изменения структуры и функции клеток.

Откуда клетка получает необходимую ей энергию? Согласно научным теориям химическая энергия питательных веществ (углеводов, жиров, белков) превращается в энергию макроэргических связей аденозинтрифосфата (АТФ). Эти процессы осуществляются в митохондриях клеток преимущественно в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса), при окислительном фосфорилировании. Запасенная в АТФ энергия легко освобождается при разрыве макроэргических связей, в результате обеспечиваются энергозатраты функционирования организма в целом. Между тем имеется достаточно оснований сомневаться в благополучии энергообеспечения органов, тканей, клеток. Можно даже прямо утверждать, что человек в этом отношении весьма не совершенен. Об этом свидетельствует, например, усталость, которую ежедневно испытывают многие.

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении наиболее часто встречающихся заболеваний, оптимизация подходов к лечению остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В связи с этим продолжается поиск способов повышения эффективности лечения, и одним из его направлений является влияние на метаболические процессы в клетке. Трудно рассчитывать на успех лекарственных средств или немедикаментозных методов в программах реабилитации пациентов, если они разрабатываются без учета состояния энергетики клеток.

Метаболические цитопротекторы: «за» и «против»?

Именно фундаментальные исследования в области биологии, биохимии, общей патологии стали основой для появления в середине XX века научного направления метаболической терапии в клинической практике. И на протяжении десятилетий эволюции медицинской науки и международной врачебной практики это направление вызывало жаркие дискуссии: «за» и «против», с уничижающей критикой практикующих врачей, использовавших препараты метаболического действия в своей ежедневной практике. Ряд статей на тему «псевдоэффективности» метаболической терапии, например «Мифы и реальность...», «Декоративная терапия?!...», появились в связи и отсутствием убедительных данных доказательной медицины в отношении эффективности представителей этого класса лекарственных препаратов. Целесообразность и эффективность метаболической терапии остаются и сегодня предметом дискуссий. Из существующих терминов, характеризующих это направление фармакотерапии, таких как метаболическая, метаболитропная терапия, метаболическая коррекция с целью цитопротекции является наиболее аргументированным с патофизиологической и патохимической точек зрения.

Сегодня в международных Рекомендациях АНА, ECS, УКА, ВНОК (2009, 2011, 2012) имеются указания на доказательную базу целесообразности включения метаболических цитопротекторов только в программы лечения ИБС и ХСН и только триметазидина и ранолазина (в Украине не зарегистрирован). Наряду с этим многочисленные экспериментальные и открытые проспективные клинические исследования последних десятилетий дают основание обсуждать вопросы дополнительного включения препаратов с фармакологическим эффектом метаболической цитопротекции в реабилитационные программы лечения и других групп больных, особенно с коморбидной патологией, у которых проблемой № 1 является полипатия. Значимость этого аспекта во врачебной практике возрастает параллельно возрасту пациентов и числу их болезней. Именно эта проблема породила размышления на

тему «Есть ли таблетка от всего?» (А.Л. Верткин, 2011). И среди различных ответов на этот вопрос весомым аргументом является теория общей патологии строения и функционирования клеток и клеточных мембран.

Внимание к данным вопросам врачебной практики основывается и на неумолимых результатах реального клинического опыта (с учетом их небезупречности), и на некоторых ограничениях международных трайлов, проводимых ведущими фармацевтическими компаниями. В этом аспекте интерес представляют высказывания метрвов клинической медицины. Так, вице-президент Европейской ассоциации химиотерапевтов Дж. Вильямс заявил: «Совершенных клинических исследований или совершенных рекомендаций (по лечению) не существует» (1999). Интерес представляют и рассуждения одного из ведущих кардиологов Европы профессора Марка Пфеффера, высказанные на Международном европейском конгрессе кардиологов в Стокгольме (2010):

«Эмпирические наблюдения показали, что использование парашюта существенно снижает риск смертельного травмирования при падении с большой высоты. Однако для внесения этого подхода в официальные международные рекомендации необходимы плацебо-контролируемые исследования?».

В связи с этим разумное отношение к метаболической цитопротекции в комплексных программах лечения многих заболеваний обретает ряд весомых аргументов «за» в сравнении с деструктивной позицией «против» при отсутствии убедительных данных доказательной медицины.

Однако непростой задачей для практикующего врача сегодня является аргументация целесообразности и разумный выбор метаболической цитопротекции для оптимизации терапевтических эффектов.

Механизмы нарушений энергетического метаболизма клеток

Как известно, одним из ведущих компонентов повреждающего воздействия на клетку при гипоксии считается повышение транспорта жирных кислот (ЖК) через клеточные мембраны, увеличение содержания свободного карнитина и активация карнитинзависимого окисления жирных кислот. Результатом этого является активация свободнорадикального окисления, приводящего к их повреждению, прежде всего мембран митохондрий, их деструкции и дегенерации. Поэтому важная цель фармакологического воздействия — ограничение процессов окисления ЖК и перевод энергообеспечения клеток на окисление глюкозы, так как этот процесс требует меньшего количества кислорода и может рассматриваться как максимально физиологический в состоянии гипоксии.

Относительно новым (для Украины) направлением коррекции системных метаболических нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидных состояниях может стать использование парциальных ингибиторов окисления ЖК, таких как мельдоний, которые наиболее физиологично подавляют окисление ЖК.

В чем заключается механизм действия мельдония?

Мельдоний — 3-(2,2,2-триметил-гидразин пропionate) — синтетический структурный аналог γ -бутиробетана, который представляет собой физиологически активное вещество — предшественник карнитина в цепи метаболизма ЖК. Этот факт дает основание сделать вывод, что мельдоний не является препаратом-ксенобиотиком, т.е. чужеродным для организма химическим соединением,

его эффекты определяются физиологическими потребностями клетки. В условиях ишемии и гипоксии он ингибирует γ -бутиробетангидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных ЖК через клеточные мембраны, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных ЖК — производных ацилкарнитина и ацетилкоэнзима А.

Именно карнитин является тем транспортным средством, помощью которого длинноцепочечные ЖК поставляются в митохондрии. Преимущества мельдония заключаются в том, что последний опосредованно тормозит β -окисление свободных ЖК в митохондриях, частично препятствуя их транспорту к месту окисления. При этом в клетке не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК. Накапливающиеся метаболиты разрушают клеточные мембраны и блокируют доставку АТФ органеллам клетки, что может приводить к ее гибели.

Наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы мельдоний подавляет синтез карнитина и способствует накоплению γ -бутиробетана, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия мельдония, чем собственно торможение β -окисления, так как γ -бутиробетан структурно схож с ацетилкоэнзимом. Повышение концентрации γ -бутиробетана в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез NO сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, снижает выраженность окислительного стресса и окисление липидов, уменьшает тем самым проявления эндотелиальной дисфункции.

Мельдоний на многочисленных экспериментальных моделях показал свою способность эффективной коррекции метаболических нарушений:

- защищает мембраны кардиомиоцитов;
- сохраняет энергетический потенциал ишемизированного миокарда;
- улучшает дыхательную функцию митохондрий;
- улучшает систолическую и диастолическую функцию миокарда;
- индуцирует синтез NO и снимает спазм кровеносных сосудов;
- задерживает развитие нарушений ритма сердца;
- стимулирует секрецию инсулина и окисление глюкозы.

Антиишемические эффекты. Мельдоний является средством с уникальным комплексным механизмом действия на метаболические процессы в клетках, в первую очередь нарушающиеся в рамках ишемического каскада. В результате происходит переключение энергетического метаболизма клеток на гликолитический путь, намного более экономный и эффективный в условиях гипоксии, что способствует существенному повышению адаптационно-компенсаторного потенциала клеток (кардиомиоцитов при ишемии миокарда, нейронов и ЦНС в целом при ишемическом повреждении мозга и др.). В конечном итоге именно этот механизм, направленный на активацию процессов гликолиза, является с патофизиологической точки зрения ведущим компонентом цитопротекторного действия мельдония.

Таким образом, с помощью мельдония возможно осуществление комплексной цитопротекции — оптимизации энергообеспечения клеток в сочетании с фармакологической защитой митохондрий. Последнее является

уникальным свойством, которое не присуще многим другим метаболическим препаратам.

Антиоксидантные эффекты. Спектр антиоксидантных эффектов мельдония существенно отличается от действия других подобных средств и включает активацию естественной антиоксидантной системы организма, ингибирование свободнорадикального окисления липидов, стимулирование образования оксида азота. Однако нельзя исключить и иной механизм повышения биодоступности NO на фоне применения мельдония, а именно — этот уникальный препарат действует и как блокатор, и как «ловушка» свободных радикалов, что обеспечивает максимальную полноту реализации его антиоксидантного действия.

Вазотропные и реологические эффекты. Известно, что благодаря своему активирующему воздействию на ацетилхолиновые рецепторы мельдоний стимулирует индукцию биосинтеза NO, являющегося ацетилхолинзависимым процессом. NO, в свою очередь, помимо уже упоминавшихся антиоксидантных свойств, обладает мощным вазодилатирующим действием, способствуя нормализации функционального состояния эндотелия, ослаблению проявлений сосудистого спазма и увеличению эндотелийзависимой (потокзависимой) вазодилатации. Эти же механизмы также играют значение в подавлении агрегационной активности тромбоцитов.

В результате мельдоний оказывает селективное воздействие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе и миокарда, практически не влияя на интактные участки, что является важнейшей характеристикой препарата с точки зрения предотвращения развития феномена обкрадывания.

Антиатерогенный эффект. Получены данные о влиянии цитопротектора мельдония на окислительные процессы и эндотелиальную функцию при ИБС. Были выявлены благоприятные изменения в виде снижения уровня продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП), повышении устойчивости ЛПНП к окислению и повышение в крови метаболитов NO. Поданным некоторых исследований, было показано, что на фоне применения мельдония отмечается уменьшение количества холестерина (ХС) ЛПНП, снижение триглицеридов (ТГ) и ХС ЛПОНП (очень низкой плотности), повышения связывания ЛПНП с рецепторами апопротеина (апо) В100.

Мельдоний обладает и другими весьма привлекательными фармакологическими эффектами:

- уменьшает периферическое сосудистое сопротивление;
- улучшает капиллярное кровообращение и микроциркуляцию;
- тормозит агрегацию тромбоцитов;
- повышает эластичность мембраны эритроцитов, т.е. проявляет сочетанные вазотропные и реологические эффекты, весьма важные в плане воздействия на основные звенья патогенеза сосудистой патологии.

Клинический опыт применения Мельдония

На сегодня проведены многочисленные исследования, в которых изучалась эффективность мельдония.

ИБС и мельдоний. Наиболее существенный опыт его применения накоплен при лечении пациентов с различными формами ИБС: острый коронарный синдром, стабильная стенокардия. Безусловно, современные стандарты лечения пациентов с ИБС в основном ориентированы на использование средств нейрогуморальной модуляции (блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента),



Т.А. Хомазюк

