

Возможности метаболической терапии при атеросклерозе

✉ М.Р. Кузнецов¹, А.О. Вирганский¹, И.В. Косых², С.М. Юмин¹, Н.В. Куницын¹,
П.Ю. Голосницкий², В.Ф. Кузнецова¹, В.Ю. Толстихин³,
Л.А. Магнитский¹, Г.Т. Мнацаканян², А.С. Фукалов²

¹ Кафедра факультетской хирургии № 1 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

² Кафедра факультетской хирургии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

³ Кафедра и клиника хирургических болезней Лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

В работе представлен анализ комплексного лечения атеросклероза вне зависимости от конкретного органа-мишени. Показано, что помимо проведения реваскуляризации (хирургической, эндоваскулярной и с использованием препаратов, улучшающих реологические свойства крови) необходимо применение метаболической терапии, направленной непосредственно на поврежденные ишемией клеточные структуры. Подробно разбираются различные метаболические препараты, применяемые при хронической и острой ишемии того или иного органа. Доказана важность использования не столько топического медикаментозного лечения пораженного органа, сколько комплексной метаболической терапии, обладающей плейотропным механизмом действия.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сосудисто-мозговая недостаточность, хроническая абдоминальная ишемия, хроническая артериальная недостаточность конечностей, метаболическая терапия, антиоксидантная терапия, Актовегин.

Атеросклероз представляет собой системное заболевание, затрагивающее различные органы человеческого организма, и проявляется поражением практически всех активно функционирующих артерий: коронарных, церебральных, почечных, висцеральных, аорты и артерий нижних конечностей. В целом заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основной причиной смерти населения развитых стран мира. В частности, по данным Росстата, лишь в 2009 г. в России от различных сосудистых заболеваний умерло почти 1 млн. населения страны (956 273 человека) [13]. Частное проявление атеросклероза может отличаться лишь органом-мишенью и в связи с этим клинической картиной заболевания, зависящей от преимуществен-

ной локализации патологического процесса. Однако часто наблюдается мультифокальный характер атеросклеротического поражения, что диктует необходимость комплексной диагностики и лечения таких пациентов.

Принято считать, что заболеванию в большей степени подвержены лица старше 50 лет, однако в последние годы отмечается заметная тенденция к выявлению этой патологии и у пациентов более молодого возраста. В основе развития атеросклероза лежат следующие наиболее значимые факторы риска, степень влияния которых может быть различной:

- мужской пол;
- курение табака;
- артериальная гипертензия;
- нарушения липидного обмена (дислипотеинемия);
- нарушения углеводного обмена.

Контактная информация: Кузнецов Максим Робертович, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

Лечение пациентов с атеросклерозом различной локализации включает мероприятия, направленные на стабилизацию атеросклеротического процесса и восстановление (часто речь идет только об улучшении) артериального кровоснабжения пораженного органа.

Для торможения атерогенеза основные лечебные воздействия должны быть направлены на устранение факторов риска развития атеросклероза, а именно на коррекцию артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обмена, устранение никотиновой зависимости. Только при соблюдении этих принципов можно рассчитывать на эффективность проводимой сосудистой терапии.

Мероприятия по улучшению артериального кровоснабжения того или иного органа могут включать хирургические или консервативные методы, что зависит от локализации и протяженности поражения и степени ишемии. В основе хирургических методов лечения лежат как открытые (шунтирующие и протезирующие, эндартерэктомия), так и эндоваскулярные (ангиопластика и стентирование артерий) реваскуляризирующие операции. Однако в большом количестве случаев хирургические манипуляции не выполняются и большим проводится консервативная терапия. Это может быть связано с высоким риском оперативного вмешательства, техническими сложностями или невозможностью его проведения, наличием тяжелой сопутствующей патологии. Кроме того, даже успешно выполненная хирургическая операция не отменяет проведения в последующем консервативных мероприятий, которые, как правило, назначаются на неопределенно длительный срок, а часто пожизненно.

Обычно базовая консервативная терапия представлена препаратами, улучшающими реологические свойства крови и плазмы, что способствует лучшей доставке кислорода и питательных веществ к различным органам и тканям, а также лежит в основе профилактики тромботических осложнений и развития острой ишемии органа как после хирургического лечения, так и

без него [9]. Также используются препараты, уменьшающие нагрузку на ишемизированный орган, снижающие риск развития острых состояний и внезапной смерти (например, нитраты, β -блокаторы и антагонисты кальция в кардиологии) [17].

Помимо этого в различных направлениях медицины всё чаще прибегают к метаболической терапии, направленной непосредственно на пораженные вследствие хронической ишемии клетки. Это касается и кардиомиоцитов, и тканей головного мозга, и поперечнополосатой мускулатуры, и органов пищеварения, почек и др. Связано это с тем, что длительно существующая ишемия органа, возникающая вследствие нарушения его кровоснабжения на фоне окклюзионно-стенотических атеросклеротических поражений артерий, приводит к нарушению его основных функций. Это не зависит от органа-мишени атеросклероза.

Если речь идет о миокарде, то это проявляется гипотрофией кардиомиоцитов, снижением насосной функции сердца, поражением проводящей системы с развитием аритмий и т.д. [1]. Поражение почечных артерий приводит к стойкой артериальной гипертензии, нарушению фильтрационной функции почек. Патология непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты (чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий) вызывает развитие хронической абдоминальной ишемии с клинической картиной болевого синдрома, нарушения функций органов пищеварения (переваривания и всасывания пищи, моторики), появление эрозивно-язвенных поражений полых органов, прогрессирующее похудание и др. [8]. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных и интракраниальных артерий приводит к снижению активности головного мозга с развитием когнитивных расстройств, деменции, нарушению функций органов чувств (слуха, зрения), ишемическому поражению подкорковых структур и вертебробазилярной области, диффузному поражению белого вещества (лейкоареозу) [22, 33].

Дополнительным доказательством возникновения при атеросклерозе поражений

клеточных структур могут служить результаты проведенных нами морфологических и биохимических исследований, материал для которых был получен путем пункционной биопсии икроножных мышц у пациентов, страдающих ишемией нижних конечностей различной степени тяжести. Было установлено, что при длительно существующей хронической ишемии происходит морфологическая перестройка поперечнополосатой мускулатуры в виде гипотрофии, редукции капилляров, уменьшения количества митохондрий и смещения их дальше от наружной мембраны клетки, ближе к ядру. Наблюдается изменение метаболизма клеток с аэробного на анаэробный обмен, уменьшается продукция белков, стимулирующих неоангиогенез, и увеличивается выработка субстанций, запускающих апоптоз.

Полученные нами данные во многом можно экстраполировать и на другие органы-мишени атеросклероза. Возникающие патологические изменения в тканях при длительно существующей хронической ишемии часто не регрессируют в течение длительного времени, а во многих случаях остаются пожизненно при применении лечебных мероприятий, направленных лишь на восстановление кровоснабжения пораженного органа.

Кроме того, окклюзионно-стенотические поражения артерий любой локализации могут осложнить течение заболевания развитием острой ишемии органа (инфаркт, инсульт, гангрена конечности, кишки и др.), а клетки, находящиеся в “подавленном” состоянии на фоне хронической ишемии и стимулированного апоптоза, гибнут в большом количестве, что проявляется развитием более крупного очага поражения органа. Восстановление (улучшение) кровообращения органа с помощью хирургических или консервативных мероприятий обычно приводит к развитию постишемического реперфузионного синдрома, оказывающего повреждающее действие на ткани тем в большей степени, чем тяжелее и длительнее была предшествующая хроническая ишемия.

В связи с изложенным можно сделать вывод о необходимости добавления в схему терапевтических мероприятий при лечении пациентов, страдающих атеросклерозом различной локализации, метаболических препаратов, напрямую воздействующих на измененные клеточные структуры и способствующих восстановлению нарушенных функций органов. В настоящее время существует несколько видов таких метаболических препаратов. Большинство из них используется топически для лечения одного конкретного органа в той или иной области медицины. В основном указанные лекарственные средства применяются в кардиологии, как для лечения стабильной стенокардии, так и в комплексной терапии острых состояний.

Наиболее изученными метаболическими препаратами, применяемыми в кардиологии, являются так называемые р-FOX-ингибиторы (partial fatty acid oxidation inhibitors). В основе механизма действия относящихся к ним триметазидина (предуктал, депренорм) и мельдония (кардионат, милдронат) лежит принцип увеличения в кардиомиоцитах доли менее затратного гликолиза по сравнению с более энергозатратным окислением жирных кислот. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин и мельдоний показаны на любом этапе стабильной ишемической болезни сердца для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (β -адреноблокаторов, нитратов или антагонистов кальция), а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к применению [5]. Добавление указанных метаболических препаратов к базисной антиангинальной терапии у больных ишемической болезнью сердца приводит к статистически значимому увеличению переносимости физических нагрузок, достоверному снижению частоты ангинозных приступов и уменьшению потребности в нитроглицерине, снижению функционального класса стенокардии [4, 11, 16, 19, 26, 27].

Отечественные препараты эмоксипин и мексикор представляют собой группу производных 3-оксипиридина и подобно вышеописанным триметазидину и мельдонию изменяют метаболизм в кардиомиоцитах с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [12, 21]. Кроме того, ряд авторов высказываются об имеющейся у этих препаратов антиоксидантной активности [6].

Именно антиоксидантные возможности некоторых препаратов легли в основу метаболической терапии при сосудисто-мозговой недостаточности. Это обусловлено высокой опасностью развития оксидантного стресса в центральной нервной системе в связи со значительной интенсивностью окислительного метаболизма мозга, утилизирующего до 50% всего потребляемого кислорода. Дополнительным фактором развития оксидантного стресса в ткани мозга является высокое содержание липидов (примерно 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых являются субстратом для **перекисного окисления липидов (ПОЛ)**, и аскорбата (в 100 раз больше, чем в периферической крови), участвующего в качестве прооксиданта в ферментативных процессах ПОЛ. Активность ферментативных антиоксидантных систем (каталазы, глутатионпероксидазы) в мозге значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск развития оксидантного стресса [10, 14, 32].

Известные к настоящему времени биологические и химически синтезированные антиоксиданты разделяются на водорастворимые и жирорастворимые. Жирорастворимые антиоксиданты начинают действовать через 18–24 ч после введения, водорастворимые — непосредственно после введения.

Среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее известен α -токоферол, который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом ОН, оказывает подавляющее действие на синглетный кислород.

Среди водорастворимых антиоксидантов наиболее известным является глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от активных форм кислорода. Вто-

рой по значимости среди водорастворимых антиоксидантных систем является система аскорбиновой кислоты, играющей наиболее важную роль в антиоксидантной защите структур мозга. Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником аскорбиновой кислоты является система физиологически активных фенольных соединений. Фенольный антиоксидант последнего поколения — препарат олифен, в молекуле которого представлено более 10 фенольных гидроксильных групп, способных обеспечить связывание большого числа свободных радикалов [3, 18].

В последние годы изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов данного цикла — лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии [18].

Отечественным антиоксидантом на основе янтарной кислоты является мексидол. Имеются сообщения об определенной способности препарата к торможению процессов ПОЛ. Однако эти исследования проводились только в российских условиях и требуют клинического подтверждения.

Следующим шагом в области разработки антиоксидантов было создание препарата цитофлавин, который содержит вещества с антиоксидантным и антигипоксическим действием [2]. Это лекарственное средство представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов — рибофлавина-моноклеотида (витамин В₂) и никотинамида (витамин РР) [7].

В последние годы активно изучается природный антиоксидант — тиоктовая (α -липоевая) кислота. Терапевтическое действие α -липоевой кислоты направлено в основном на энергетический обмен и снижение окислительного стресса.

Следует сказать, что развитие нарушений при ишемии определяется целой сово-

купностью патофизиологических событий, и для их устранения необходим интегрированный фармакологический подход, а не упрощенное однонаправленное воздействие. Плейотропный (мультифокальный) протективный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и многие другие). В противоположность этому молекулы, обладающие односторонним действием, способны влиять только на какой-либо один патофизиологический механизм.

Критериям плейотропности отвечает Актовегин, который относится к группе биологических препаратов и представляет собой безбелковый гемодиализат. Сложный и длительный (до 12 мес) процесс производства Актовегина включает два этапа ультрафильтрации, на которых используются фильтры для выделения молекул разного размера. Молекулярная масса конечного отфильтрованного продукта не превышает 5000 Да. Состав препарата был проверен с использованием самых современных аналитических методик, включая газовую хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией. Данные количественных методов анализа возможных метаболитов показали, что Актовегин является комбинацией более чем из 200 биоактивных молекул [20, 35]. Препарат состоит в основном из субстанций с низкой молекулярной массой, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфолигосахариды. Также обнаруживается небольшое количество ацилкарнитинов, фосфолипидов, свободных жирных кислот, оксистеролов, простагландинов, окисленных полиненасыщенных жирных кислот, макроэлектролитов (Mg, Na, Ca, P, K) и микроэлементов (Si, Cu).

Обладая плейотропным механизмом действия, Актовегин влияет как на протективные (защитные), так и на репаративные (восстановительные) процессы. Он

защищает от гипоксического повреждения гепатоциты, кардиомиоциты, нейроны, уменьшает явления оксидантного стресса, являясь сильным антиоксидантом, поддерживает клеточный метаболизм при ишемических расстройствах, способен стимулировать иммунокомпетентные клетки, тормозит явления апоптоза [15]. Один из важнейших эффектов Актовегина — инсулиноподобное действие, поэтому его эффект значительно выражен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [24].

В многочисленных исследованиях было установлено, что Актовегин влияет на процессы заживления ран путем стимуляции роста клеток, включая синтез коллагена и уменьшение дезинтегративных процессов в матриксе [36, 38]. Он также оказывает положительное регенеративное действие при лечении радиационных повреждений, нарушений кровообращения [23, 29, 30]. Был продемонстрирован нейропротективный эффект препарата на уровне не только центральной, но и периферической нервной системы [25, 28]. Актовегин положительно влияет на утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к усилению энергетического метаболизма всех тканей, в том числе головного мозга [37]. Показано, что инозитолфосфолигосахариды могут играть важную роль в регуляции инсулинозависимых энзимов [31, 34].

Антиишемическое действие Актовегина при ишемической болезни сердца осуществляется за счет перевода энергообмена клеток в сторону аэробного гликолиза и торможения β -окисления жирных кислот. Кардиопротективный эффект Актовегина обусловлен его способностью поддерживать физиологический уровень креатинфосфата (основного переносчика энергии внутри клетки) и аденозинтрифосфата в условиях ишемии, стабилизировать pH внутри клетки, уменьшать повреждение мембраны, вызываемое свободными радикалами. Одновременно препарат понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов в ишемизированных и реперфузируемых тканях [20]. Имеются сообщения о достаточно высокой эффективности

Актовегина не только при ишемических повреждениях тканей, но и при хронической венозной недостаточности.

Также в недавно проведенном исследовании было доказано, что Актовегин улучшает микроциркуляцию и функцию эндотелия, что отмечалось как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. На фоне приема Актовегина наблюдалось увеличение скорости капиллярного кровотока, уменьшение элементов артериоловеноулярного шунтирования и снижение степени гидратации (отека) интерстициального пространства. Повышение непосредственно обменной функции эндотелия, проявляющееся в увеличении поступления кислорода в ткани, было наглядно продемонстрировано на взаимосвязи эндотелиальных вазомоций и обмена кислорода.

В заключение необходимо отметить следующее. Длительно существующая хроническая ишемия органа приводит к его структурной перестройке, проявляющейся патологическими морфологическими, физиологическими и биохимическими изменениями. Применение изолированных хирургических или медикаментозных методов улучшения кровоснабжения неспособно

привести к редукции этих нарушений, а часто, напротив, может вызывать увеличение количества гибнущих клеток вследствие их реперфузионного повреждения. В связи с этим обязательным компонентом комплексного лечения больных с атеросклерозом независимо от органа-мишени должно быть назначение тех или иных метаболических препаратов, непосредственно воздействующих на ишемизированные ткани. Вместе с тем атеросклеротические поражения артерий имеют самую различную локализацию и крайне редко приводят к патологии одного конкретного органа, нося мультифокальный характер, а сами ишемические повреждения не ограничиваются каким-либо одним патофизиологическим процессом. Именно поэтому наиболее оправданным является применение метаболических препаратов, обладающих широким диапазоном биохимического и физиологического воздействия, что благодаря влиянию на разные звенья патологического процесса позволяет защищать и восстанавливать клеточные структуры сразу в нескольких пораженных сосудистых бассейнах организма человека.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Metabolic Therapy for Atherosclerosis

M.R. Kuznetsov, A.O. Virgansky, I.V. Kosykh, S.M. Yumin, N.V. Kunitsyn, P.Yu. Golosnitsky, V.F. Kuznetsova, V.Yu. Tolstichin, L.A. Magnitsky, G.T. Mnatsakanyan, and A.S. Fukalov

The article deals with the analysis of complex therapy for atherosclerosis regardless of particular target organ. Apart of revascularization (surgery, endovascular intervention, drugs with rheological effects) metabolic therapy should be used. The article describes metabolic drugs used for chronic or acute ischemia of different organs. The authors proved the importance of complex metabolic therapy with pleiotropic effect compared to topical treatment of target organ.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, cerebrovascular insufficiency, chronic abdominal ischemia, chronic arterial insufficiency of the lower extremities, metabolic therapy, antioxidant therapy, Actovegin.

Книги и журналы издательства АТМОСФЕРА

На сайте atm-press.ru вы сможете ПРИОБРЕСТИ все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте atm-press.ru В БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ вы найдете архив журналов издательства “Атмосфера”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр.