

Плейотропные эффекты Актовегина и его кардиопротективное действие у больных с ишемической болезнью сердца

☞ А.М. Шилов, Л.В. Князева

*Кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней
Факультета послевузовского профессионального образования врачей
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова*

Результаты преклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что Актовегин улучшает метаболический баланс путем повышения усвоения глюкозы и потребления кислорода в условиях ишемии, что лежит в основе антиоксидантной и антиапоптотической кардиопротекции. Мультифакториальная и многокомпонентная природа Актовегина определяет его плейотропный кардиопротективный механизм действия и клиническую эффективность, что подтверждается результатами лечения 46 больных. Применение Актовегина способствует снижению частоты развития синдрома реперфузии при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда практически вдвое.

Ключевые слова: Актовегин, метаболический эффект, механизм действия, кардиопротекция, апоптоз, оксидативный стресс, синдром реперфузии.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) широко распространена во всем мире, особенно в экономически развитых странах, и занимает ведущее место в структуре инвалидизации и летальности от **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)** среди социально значимой возрастной группы населения. В большинстве европейских стран распространенность ИБС составляет 20–40 тыс. на 1 000 000 населения. Смертность от болезни системы кровообращения в Российской Федерации, по данным медицинской статистики за 2010 г., составила 56,5% от общей летальности; более половины из этих смертей приходится на ИБС. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, **в РФ около 10 000 000 трудоспособного населения страдает ИБС**, что опреде-

ляет актуальность дальнейшего изучения патофизиологических механизмов развития и лечения этой коронарной патологии.

Ишемическая болезнь сердца как самостоятельное заболевание была выделена Всемирной организацией здравоохранения лишь в 1965 г. в связи с увеличением частоты этой патологии, доминирующим участием в прогрессировании нарушений насосной деятельности сердца при хронической сердечной недостаточности и включена в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти.

Последние десятилетия характеризуются значительными успехами в профилактике и лечении ССЗ: артериальной гипертензии, различных форм ИБС (острый коронарный синдром, **острый инфаркт миокарда (ОИМ)**), хронической сердечной недостаточности. Эти достижения обусловлены внедрением в клиническую практику со-

Контактная информация: Шилов Александр Михайлович, alexmshilov@mail.ru

временных высокотехнологичных методов диагностики и лечения левожелудочковой недостаточности, в основу которых заложено четкое представление о механизмах развития ишемии и гибели кардиомиоцитов — структурных и функциональных единиц миокарда, адаптационных изменений центральной гемодинамики.

Ишемическая болезнь сердца — это несоответствие между уровнем потребления кислорода миокардом и объемом его доставки коронарным кровотоком. Кислород является ключевым компонентом окислительного фосфорилирования для синтеза **аденозинтрифосфата (АТФ)** — “топлива”, обеспечивающего функционирование кардиомиоцита и насосную деятельность сердца. Энергетический метаболизм в миокарде представляет собой взаимосвязанные механизмы доставки кислорода и его утилизации субклеточными структурами кардиомиоцита — митохондриями [1–3].

Адекватное энергетическое обеспечение насосной деятельности сердца в широком диапазоне — от состояния покоя до уровня максимальной нагрузки — зависит от состояния коронарного резерва. Коронарный резерв — это способность коронарного сосудистого русла во много раз увеличивать коронарный кровоток адекватно потребностям миокарда в кислороде за счет дилатации коронарных сосудов.

Сердце для энергообеспечения своей деятельности утилизирует различные биологические субстраты: **свободные жирные кислоты (СЖК)**, углеводы (глюкоза, гликоген, лактат), в меньшей степени — аминокислоты (белки). В миокарде в условиях основного обмена (натошак) на окисление глюкозы расходуется не более 30% поглощенного кислорода, на окисление лактата — примерно 10%, а на окисление СЖК — 60–70%. При приеме пищи, богатой белками, окисление аминокислот усиливается с использованием небольшой части кислорода, поглощенного кардиомиоцитами.

В физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза (расщепление глюкозы до пирувата). Аденозинтрифосфата, образующегося в результате аэробного гликолиза, не хватает для обеспечения работы ионных каналов сарколеммы, в частности для кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, который для обеспечения диастолического расслабления потребляет до 50% синтезированной энергии. Восполнение остального количества фосфатной энергии для функционирования кардиомиоцита в целом при нормальном кислородном обеспечении происходит за счет окисления СЖК. Метаболизм жирных кислот при окислительном фосфорилировании обеспечивает до 80% синтеза АТФ. Однако окисление СЖК по сравнению с гликолизом — менее эффективный источник АТФ. При окислении СЖК на выработку одного и того же количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при гликолизе [1, 3].

Во время ишемии сердечной мышцы в утилизации субстратов энергетического метаболизма (СЖК, углеводы, белки) происходят выраженные изменения. По мере уменьшения доставки кислорода снижается активность окислительного метаболизма. В условиях тяжелой ишемии (отсутствие кровотока) лактат и H^+ накапливаются в кардиомиоцитах, гликолиз блокируется, что ведет к необратимому повреждению клеток миокарда. Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к тому, что при ишемии в митохондриях кардиомиоцитов синтез АТФ переходит на β -окисление СЖК с накоплением большого количества недоокисленных активных форм жирных кислот — ацилкарнитина и ацилкоэнзима А, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования (рис. 1). Ацилкарнитин

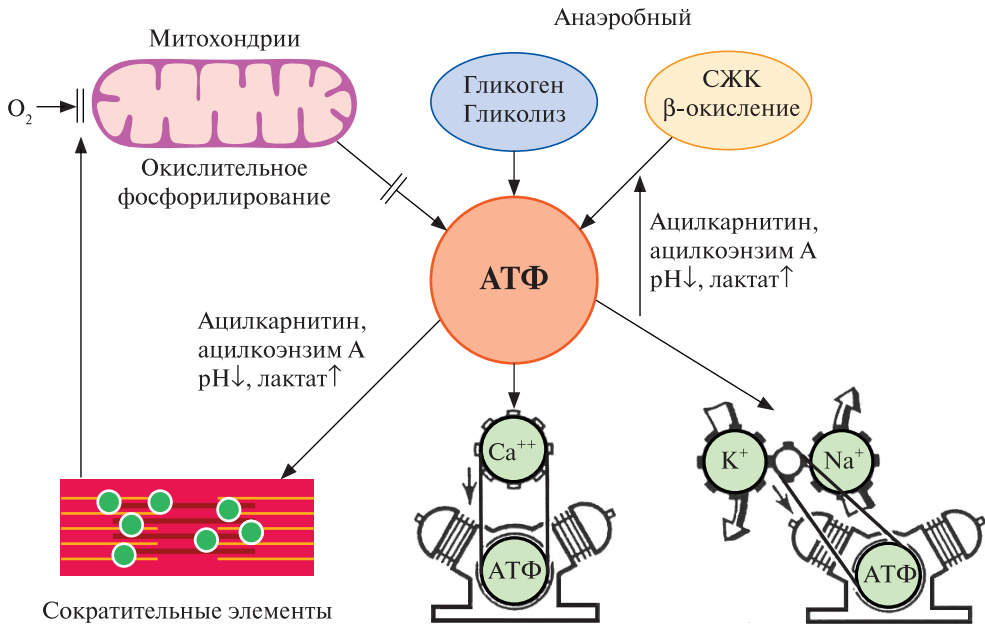


Рис. 1. Схема внутриклеточного метаболизма при ишемии.

и ацилкоэнзим А блокируют транспорт АТФ от места синтеза в митохондриях к месту внутриклеточного потребления, увеличивая дефицит энергии, необходимой для жизнедеятельности кардиомиоцитов. Параллельно в кардиомиоците на фоне анаэробного обмена накапливаются протоны (H^+ , Na^+), т.е. происходит “закисление” цитоплазмы. Ионы H^+ и Na^+ обмениваются на другие катионы (преимущественно на Ca^{++}), вследствие чего возникает “перегрузка” кардиомиоцитов кальцием с формированием незавершенной диастолы – контрактуры миокарда [2–5].

Современные достижения в изучении функции клеток различных органов, в частности эндотелия, позволили выявить ключевую роль оксидативного стресса – избыточного образования **активных форм кислорода (АФК)** – в формировании ССЗ через **перекисное окисление липидов (ПОЛ)** клеточной мембраны. Главным источником АФК в клетках являются митохондрии, при нормальном функционировании которых 98% поступившего кислорода исполь-

зуется для окисления субстратов с образованием АТФ и 2% – для синтеза АФК, который может значительно возрастать при различных патологических состояниях (рис. 2).

Уменьшение или прекращение доставки кислорода к сердечной мышце может быть вызвано различными механизмами, от спазма до тотальной закупорки коронарной артерии. После восстановления коронарного кровотока поврежденные митохондрии неспособны полностью утилизировать поступающий кислород, часть которого используется другими окислительными системами клеток, что сопровождается образованием повышенного количества АФК. Активность одного из мощных окислительных ферментов – ксантиноксидазы – находится на низком уровне в условиях аэробного обмена, но резко возрастает при гипоксии, с переходом Fe^{3+} в Fe^{2+} . Сочетание этих двух факторов способствует избыточному формированию АФК [6]. Избыточное образование и высвобождение свободных радикалов (АФК) активизирует ПОЛ с поврежде-

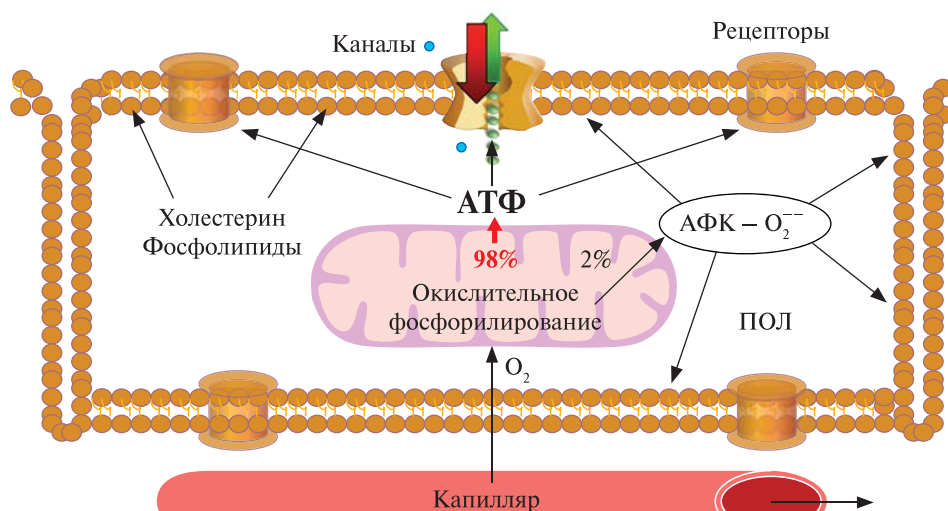


Рис. 2. Схема утилизации кислорода и формирования АФК в кардиомиоците.

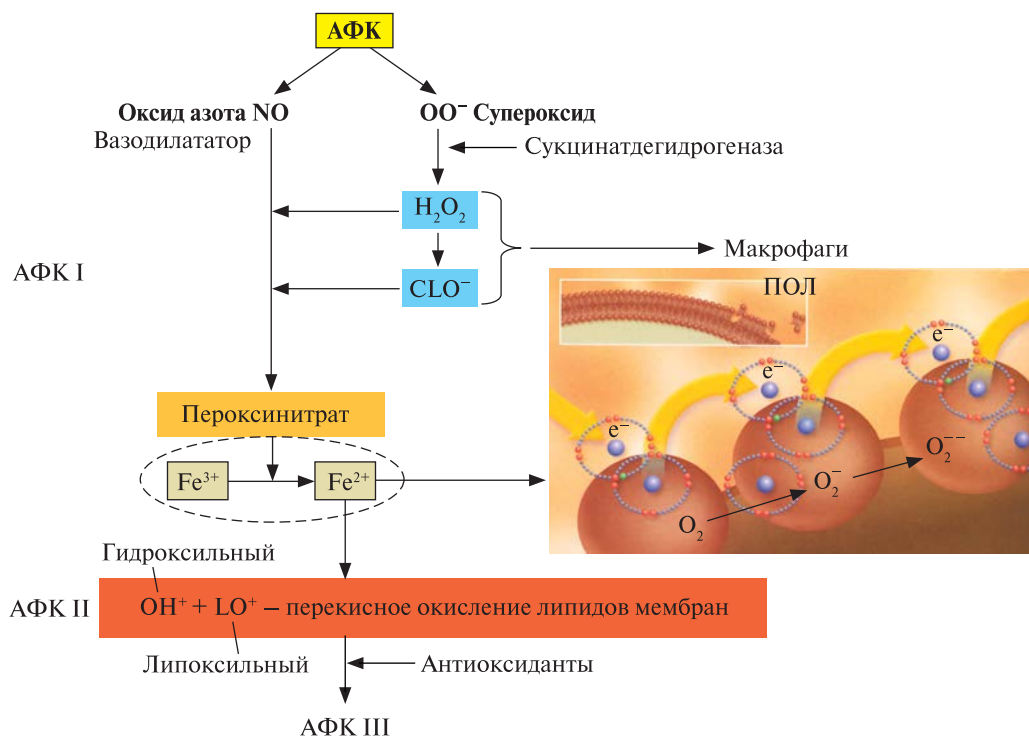


Рис. 3. Схема формирования свободных радикалов при оксидативном стрессе и ПОЛ.

нием мембран клеток, которые состоят из фосфолипидов, холестерина и белковых включений, выполняющих роль ионных каналов или рецепторов (рис. 3).

Всё вышеперечисленное побуждает клиницистов использовать препараты с эффектами кардиопротекции и влияния на метаболизм — антиоксидантной и антиги-

поксантажной фармакологической направленностью — в комплексном лечении ИБС на различных этапах ее обострения.

Актовегин — это высокоочищенный гемодериват, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят, не содержащий эндотоксинов и антигенов и состоящий из биологически активных компонентов: аминокислот, олигопептидов, нуклеозидов, продуктов углеводного и жирового обмена. Процесс производства Актовегина включает два этапа ультрафильтрации, в которых используются фильтры для выделения молекул разного размера. Молекулярная масса конечного отфильтрованного продукта не превышает 5000 Да. Состав Актовегина был проверен с использованием современных аналитических методик, включая газовую жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией. По данным количественных методов анализа возможных метаболитов (Biocrates Life Sciences AG, Инсбрук, Австрия), Актовегин является комбинацией более чем 200 биоактивных молекул [4, 5, 7].

Данные исследования с использованием метода атомной эмиссионной спектроскопии свидетельствуют о наличии в Актовегине макроэлектrolитов (Mg, Na, Ca, P, K) и микроэлементов (Si, Cu), которые входят в простетические группы антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы). Антиоксидантный эффект Актовегина обусловлен активностью супероксиддисмутазы [6]. Магний, входящий в состав Актовегина, компонент кардиопептидных фрагментов и ферментов, выполняет функции каталитического центра, обеспечивающего контроль и запуск биохимических внутриклеточных процессов.

Экспериментальные данные подтверждают, что Актовегин содержит множество активных составляющих, которые участвуют во многих внутриклеточных процессах и влияют на специфические пути метаболизма клетки. Однако связь между множе-

ственными молекулярными механизмами действия и оказываемыми положительными эффектами *in vitro* и *in vivo* изучена лишь частично.

Антиишемическое действие Актовегина на клеточном уровне осуществляется за счет перевода энергообмена клеток в сторону аэробного гликолиза и торможения β -окисления жирных кислот. Актовегин замедляет β -окисление жирных кислот и одновременно конкурентно восстанавливает сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием, что ведет к увеличению количества АТФ и лежит в основе антиишемической защиты кардиомиоцитов Актовегином (рис. 4).

В экспериментальных исследованиях на клеточном уровне выявлено, что Актовегин поддерживает энергетический метаболизм сердца. Кардиопротективный эффект Актовегина обусловлен его способностью поддерживать физиологический уровень креатинфосфата (основного переносчика энергии внутри клетки) и АТФ в условиях ишемии, стабилизировать pH внутри клетки, уменьшать повреждение мембраны, вызываемое свободными радикалами. Нормализация метаболического баланса приводит к ограничению накопления неорганического фосфата, Na и Ca внутри клетки с сохранением нормальной концентрации K. Одновременно Актовегин понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов в ишемизированных и реперфузируемых тканях сердца, что способствует уменьшению аутоиммунного повреждения миокарда, не оказывая влияния на центральную гемодинамику [3, 8, 9].

В ходе ранних доклинических исследований доказано, что Актовегин влияет на процессы заживления ран путем стимуляции роста клеток, повышая синтез коллагена и уменьшая дезинтегративные процессы в матриксе. Актовегин также оказывает положительное регенеративное действие при

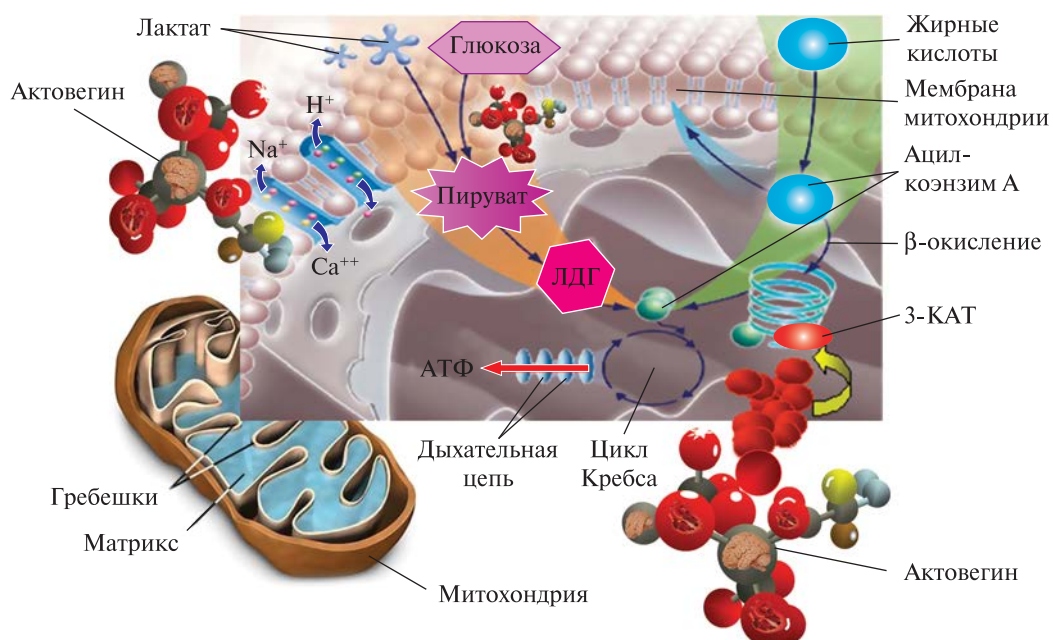


Рис. 4. Механизмы действия Актовегина при коррекции метаболизма кардиомиоцита. ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

лечении радиационных повреждений и нарушений кровообращения [4, 5, 9, 10].

Установлено, что оксидативный стресс вызывает поломку первой нити ДНК, что приводит к активации ядерного фермента **поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (ПАРП)**. Избыточная активация ПАРП имеет негативные последствия в виде запуска последовательных клеточных процессов, которые в итоге останавливают гликолиз и процесс митохондриального дыхания, что приводит к гибели клетки вследствие энергетического истощения и активации оксидативного стресса [6]. В дальнейших исследованиях была подтверждена роль метаболизма ПАРП в качестве механизма развития дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых патологиях, вызванных нарушением углеводного обмена. Недавно также подтверждено, что ПАРП может участвовать в развитии диабетической полиневропатии. Обобщая эти данные, можно сделать предположение о важной роли ПАРП при ИБС, цереброваскулярных за-

болеваниях в сочетании с сахарным диабетом [6–8, 10].

М. Elmlinger et al. доказали положительное влияние Актовегина на процессы оксидативного стресса в клеточных культурах головного мозга (первичные нейроны гиппокампа) методом флуоресцентного анализа (по изменению общего содержания АФК). В нейронах, обработанных третбутилгидропероксидом в возрастающих концентрациях ($>0,2$ ммоль), обнаружено повышение уровней внутриклеточных АФК ($p < 0,001$), но при использовании Актовегина в культуре нейронов отмечено дозозависимое снижение выраженности оксидативного стресса через 10 дней ($p < 0,001$ при концентрациях $>0,3$ мкг/мл) [6]. В исследованиях *in vivo* влияние Актовегина на анализируемые параметры при экспериментальной диабетической полиневропатии соответствовало результатам, полученным в исследовании *in vitro* [4, 7].

Как упоминалось выше, снижение активности ПАРП при введении Актовегина

может лежать в основе улучшения функциональных и морфологических параметров периферической и центральной нервной системы. Результаты, полученные в двух обсуждаемых выше исследованиях, подтверждают антиоксидантные свойства Актовегина, которые, возможно, обусловлены дезактивацией ПАРП, однако это требует дальнейшего подтверждения в исследованиях метаболизма в миокарде и головном мозге.

Актовегин оказывает многоплановое действие за счет нормализации потребления и использования кислорода, усиления поступления в клетки глюкозы, благодаря чему восстанавливается клеточный метаболизм [4, 5, 9]. Актовегин усиливает окислительные процессы, сдвигая баланс окислительно-восстановительных реакций в сторону окисления, что способствует повышению содержания высокоэнергетических фосфатов, таких как АТФ и креатинфосфат. К. Schwabe выявил, что Актовегин активизирует внутриклеточные окислительные процессы и ускоряет не только энергетический, но и резервный метаболизм [6]. J. Pichotka et al., L. Rammler с помощью фотометрии продемонстрировали, что Актовегин вызывает достоверное дозозависимое увеличение потребления кислорода по сравнению с показателем в контроле и обладает способностью повышать содержание АТФ в тканях [4]. Эти данные стали одним из первых наблюдений, свидетельствующих о прямом положительном влиянии препарата Актовегин на метаболизм головного мозга и миокарда.

В ранее проведенных исследованиях установлено, что Актовегин оказывает инсулиноподобное действие через активацию ГЛЮТ 1–4, стимулирует клеточный метаболизм, повышает потребление кислорода и выработку энергии. Одной из составных частей фракций Актовегина является инозитолфосфат-олигосахарид — ИФО-фракция, которая через активацию циклического аденозинмонофосфата и аденилатцикла-

зы способствует внутриклеточной утилизации глюкозы, стимулирует эффективность потребления кислорода и снижает образование лактатов. Действие Актовегина на транспорт глюкозы в кардиомиоцит инсулинонезависимое, так как реализуется через непосредственную активацию ГЛЮТ 1–4, поэтому его эффект сохраняется даже на фоне инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Одновременно ИФО-фракция в синергизме с супероксиддисмутазой и магнием способствует ингибированию ПОЛ клеточных мембран (мембраностабилизирующий эффект) [3–7].

В ряде клинических исследований показано, что Актовегин положительно влияет на когнитивные функции при сердечно-сосудистых энцефалопатиях, улучшает психологические и поведенческие реакции, наиболее эффективен при легких и умеренных когнитивных нарушениях [4, 10].

Благодаря разработкам и внедрению в клиническую практику новых медицинских технологий, в частности **позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)**, в настоящее время существует реальная возможность количественной оценки перфузии миокарда *in vivo*, поглощения кислорода, утилизации глюкозы, жирных кислот, сократительной способности, а также характеристик пресинаптической и постсинаптической нейрональной активности миокарда.

Позитронно-эмиссионная томография позволяет неинвазивным способом изучать поглощение кислорода, метаболизм глюкозы и СЖК с расчетом количественных параметров в абсолютных значениях. В качестве естественного маркера захвата и метаболизма глюкозы при ПЭТ используется [^{18}F]-2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза — аналог глюкозы, который не метаболизируется и остается в клеточном цитозоле в неизменном виде. Для количественной оценки метаболизма СЖК в миокарде человека в настоящее время в качестве естественного

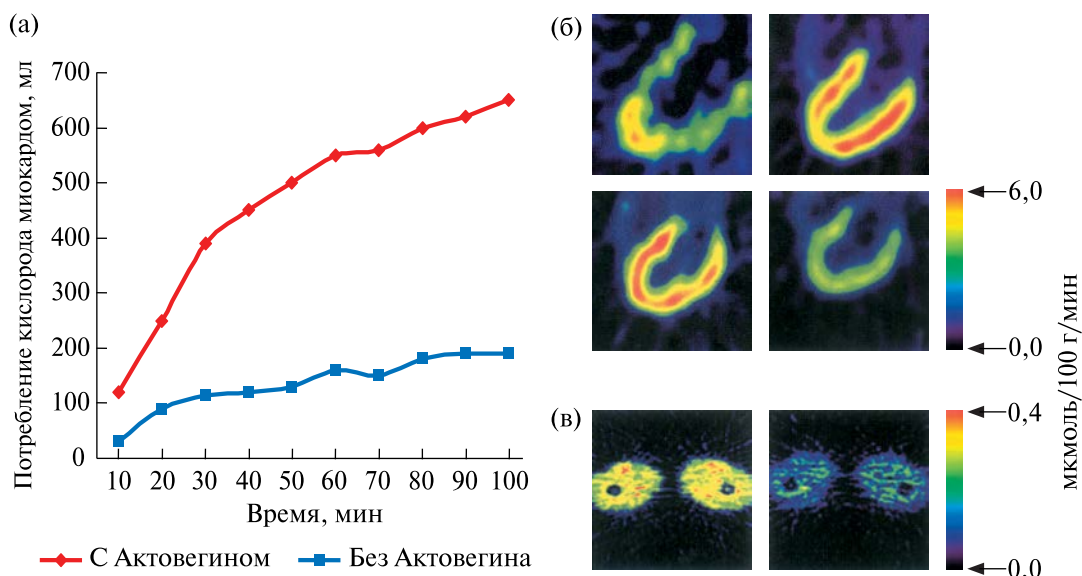


Рис. 5. Диаграмма потребления кислорода миокардом (а) и ПЭТ миокарда до и после введения 1000 мг Актовегина: б – распределение глюкозы, в – распределение липидов.

маркера применяется [^{18}F]-6-тиа-14-фторгептадекановая – длинноцепочечная жирная кислота, накопление которой свидетельствует о β -окислении СЖК в миокарде. Для оценки окислительного метаболизма при ПЭТ разработана модель с использованием [$1-^{11}\text{C}$]-ацетата как маркера поглощения кислорода миокардом [1, 3].

На рис. 5 представлены примеры количественной оценки утилизации кислорода, метаболизма глюкозы (рис. 5б) и СЖК (рис. 5в) до и после внутривенной инфузии 1000 мг Актовегина. Актовегин способствует 3-кратному увеличению утилизации кислорода с одновременным 6–7-кратным увеличением захвата глюкозы и аналогичным снижением метаболизма СЖК. Подобная динамика окислительного метаболизма свидетельствует о стимуляции Актовегином аэробного окисления – наиболее выгодного источника энергофосфатов [3].

Имеются данные, что действие Актовегина у пациентов с ИБС, осложненной острой коронарной недостаточностью, многокомпонентно и помимо улучшения метаболизма миокарда Актовегин положитель-

но влияет на реологические свойства крови: снижает агрегационную активность тромбоцитов, увеличивает подвижность эритроцитов, уменьшает вязкость крови (через гипогликемический эффект). Одновременно Актовегин способствует ангиогенезу – развитию коллатерального кровообращения [9].

По данным ряда авторов, Актовегин в первые сутки развития ОИМ, улучшая метаболизм кардиомиоцитов, способствует восстановлению сократительной функции миокарда левого желудочка, устраняет электрическую гетерогенность, что проявляется в снижении частоты осложнений и ранней госпитальной летальности [3, 8].

В наших исследованиях применение Актовегина (800–1200 мг внутривенно) в острейшей фазе ОИМ у 46 больных на фоне тромболизиса и стандартной терапии способствовало предупреждению развития синдрома реперфузии (прогрессирование болевого синдрома, увеличение количества эпизодов желудочковых аритмий, распространение зоны некроза, нарастание сердечной недостаточности).

Динамика систолической и диастолической функции левого желудочка у больных ОИМ

Показатель	Тромболизис + Актовегин (n = 46)	Тромболизис (n = 57)
Частота синдрома реперфузии, %	19,6	34,0
Систолическая функция левого желудочка		
ЧСС в 1 мин		
до	88,2 ± 4,2	87,5 ± 6,5
после	73,1 ± 2,4***	74,2 ± 2,7***
УО, мл		
до	46,4 ± 9,1	48,1 ± 4,4
после	65,6 ± 8,1**	63,3 ± 7,2**
МО, л/мин		
до	4,1 ± 0,7	4,2 ± 0,8
после	4,8 ± 0,3*	4,7 ± 0,2*
ФВ, %		
до	39,2 ± 5,5	39,1 ± 2,9
после	46,6 ± 2,1	42,7 ± 3,1
Диастолическая функция левого желудочка		
Е, м/с		
до	0,42 ± 0,10	0,43 ± 0,06
после	0,57 ± 0,20**	0,45 ± 0,30*
А, м/с		
до	0,48 ± 0,10	0,47 ± 0,08
после	0,47 ± 0,10	0,48 ± 0,10
Е/А		
до	0,87 ± 0,10	0,90 ± 0,07
после	1,20 ± 0,05**	0,94 ± 0,10*
IVRT, мс		
до	109,5 ± 9,6	103,0 ± 7,1
после	69,4 ± 6,1***	89,4 ± 7,2**

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001. Обозначения: МО – минутный объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ЧСС – частота сердечных сокращений, А – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

Результаты исследования насосной деятельности сердца до и после лечения представлены в таблице.

Уменьшение частоты реперфузионного синдрома до 19,6% в основной группе по сравнению с контрольной произошло за

счет улучшения эффективной диастолы (устранение “контрактуры” ишемизированного миокарда). Все параметры потоков крови через митральный клапан, характеризующие диастолическое расслабление миокарда левого желудочка, статистически достоверно улучшились, что способствовало эффективному увеличению фракции выброса левого желудочка – интегрального показателя насосной деятельности сердца. Аналогичные результаты были получены и в других клинических наблюдениях [8].

Актовегин как антигипоксикант и вторичный антиоксидант активизирует аэробное дыхание клеток, находящихся в состоянии ишемии и метаболической недостаточности, оказывает системное воздействие на организм (рис. 6). Основными фармакологическими действиями Актовегина являются повышение эффективности поглощения кислорода и активация транспорта глюкозы, в частности в кардиомиоците. Активация процессов аэробного окисления способствует увеличению энергетического потенциала кардиомиоцита. Перечисленные эффекты Актовегина наиболее выражены при гипоксии сердечной мышцы.

Таким образом, данные представленного обзора и анализа собственного опыта свидетельствуют о том, что Актовегин, обладая плеiotропными эффектами, улучшает баланс клеточного метаболизма через усиление утилизации глюкозы и кислорода, антиапоптотического и антиоксидантного действий и оказывает кардиопротективный эффект. Актовегин положительно воздействует на кардиоваскулярный функциональный блок, способствуя повышению метаболизма в миокарде и влияя на целый ряд патофизиологических механизмов, участвующих в развитии различных нарушений со стороны насосной деятельности сердца у пациентов с ИБС. Поскольку развитие сердечно-сосудистых нарушений определяется целой совокупностью патофизиологических событий, для их уст-

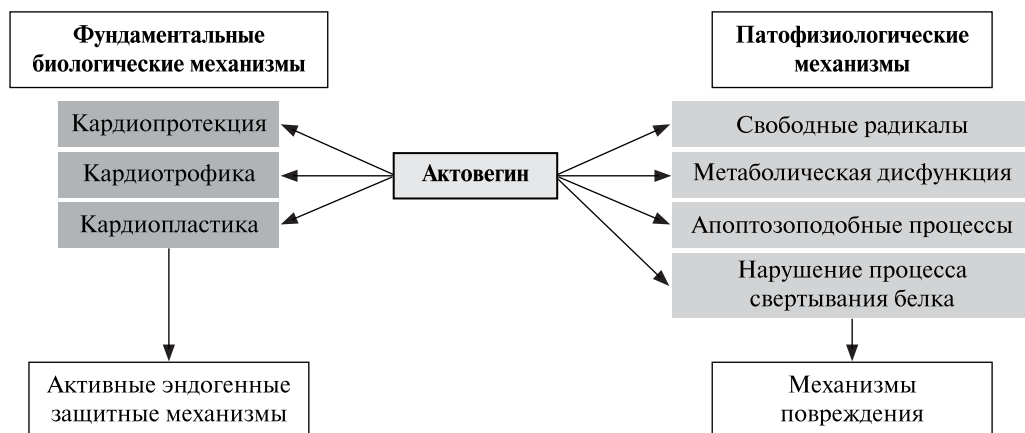


Рис. 6. Плейотропные эффекты Актовегина при ССЗ.

ранения необходим интегрированный фармакологический подход, а не упрощенное однонаправленное воздействие. В качестве биологического агента, обладающего плейотропными эффектами, Актовегин по своим механизмам действия соответствует концепции об интегративном терапевтическом подходе.

Прочие эффекты в отношении других эндогенных биологических процессов, таких как кардиотрофика и кардиопластичность, еще предстоит изучить в будущих исследованиях.

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

Pleiotropic Effects and Cardioprotective Action of Actovegin in Patients with Coronary Heart Disease

A.M. Shilov and L.V. Knyazeva

Preclinical and clinical studies showed that Actovegin improved metabolic balance and oxygen consumption during ischemia that led to antioxidant and antiapoptotic cardioprotection. The results of the treatment of 46 patients proved pleiotropic cardioprotective effect and clinical efficacy of the drug. Actovegin decreased twice the rate of reperfusion syndrome after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction.

Key words: Actovegin, metabolic effect, mechanism of action, cardioprotection, apoptosis, oxidative stress, reperfusion syndrome.

Книги и журналы издательства АТМОСФЕРА

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

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