

Роль метаболічних препаратів у комплексній терапії серцево-судинних захворювань

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають провідні місця в структурі смертності, інвалідизації та втрати працездатності в усьому світі, у тому числі в Україні. Щороку ССЗ зумовлюють приблизно третину всіх летальних наслідків на планеті (Roth G.A. et al., 2017).

Факторами ризику ССЗ є похилий/старечий вік, обтяжений сімейний анамнез, ожиріння, недостатня фізична активність, нераціональне харчування, куріння, високий артеріальний тиск, гіперхолестеринемія (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2015). Незважаючи на наявність дієвих профілактичних стратегій, поширеність ССЗ у глобальному масштабі зростає. Одна з причин цього — постаріння світової популяції.

Важливі позиції в комплексному лікуванні ССЗ посідають засоби метаболічного спрямування. Метаболічна терапія в разі ССЗ ґрунтується на призначенні ендогенних речовин з метою посилення процесів обміну в клітинах. Є два основні різновиди метаболічної терапії: створення надлишку речовини з метою зміщення рівноваги ферментних реакцій у необхідному напрямі та корекція абсолютного чи відносного дефіциту речовини. Отже, метаболічна терапія суттєво відрізняється від стандартної фармакотерапії ССЗ (інгібітори

ангіотензинперетворювального ферменту, β -блокатори, статини, блокатори кальцієвих каналів), переважно спрямованої на блокування певних клітинних процесів (Nadj A. et al., 2007).

Піонером у царині досліджень метаболізму серця вважають Річарда Бінга, який ще в середині ХХ ст. проголосив, що цей орган є більш ніж помпою і потребує значної кількості енергії (Bing R.J. et al., 1953, 1954). Відтоді метаболічні препарати вважаються невід'ємною складовою комплексного лікування ССЗ. Наразі виявлені численні розлади обміну речовин у міокарді, що супроводжують ССЗ, зокрема серцеву недостатність (СН). Деякі автори характеризують серце пацієнта із СН як «мотор без пального» (Neubauer S., 2007).

Серце ссавців, у т. ч. людини, безперервно скорочується, отже, потребує інтенсивного енергопостачання. Оскільки власний запас енергоємних фосфатів у кардіоміоцитах (КМЦ) є вкрай малим, між достатньою продукцією

аденозинтрифосфату (АТФ) та повноцінною скоротливою функцією серцевого м'яза існує тісний зв'язок (Kolwicz S.C. et al., 2013). Високі енергетичні потреби міокарда особливо складно задовольнити в разі голодування, зростання фізичного навантаження, наявності гострого та хронічного стресу. У таких умовах серце часто змінює основний субстрат енергообміну, що спершу дозволяє підтримати достатній рівень енергії, але надалі виснажує міокард та призводить до розвитку його дисфункції (Ritterhoff J., Tian R., 2017).

Для підтримання сталої скоротливої активності міокард гідролізує понад 6 кг АТФ щодня, що перевищує масу самого серця в 15–20 разів (Shen W. et al., 2010). У фізіологічних умовах близько 95% енергії серця отримується шляхом продукції АТФ під час окисного метаболізму в мітохондріях, решта (5%) утворюється в ході гліколізу (Lopaschuk G.D. et al., 2010). Одним із чинників несприятливих змін енергообміну серця є порушення окисного метаболізму мітохондрій, яке призводить до зниження рівня АТФ та фосфокреатину з подальшим формуванням енергодефіциту та порушень роботи серця (Zhabyeyev P. et al., 2013). У відповідь на погіршення окисного метаболізму зростають захоплення глюкози та гліколіз, що призводить до утворення лактату та протонів, наявність яких погіршує ефективність роботи серця на молекулярному рівні. Ендоміокардіальна біопсія дозволила виявити істотну кореляцію між умістом АТФ та анатомо-функціональними показниками лівого шлуночка (Rengo F. et al., 1993). Ці факти підтверджують важливість застосування в лікуванні ССЗ АТФ, біодоступність якого відіграє центральну роль у регуляції скоротливості міокарда.

Серце здатне утилізувати усі класи енергетичних субстратів, у т. ч. вуглеводи, ліпіди, амінокислоти та кетонів тіла, переробляючи їх на АТФ у мітохондріях КМЦ. Об'єм мітохондрій становить близько третини об'єму клітин міокарда, що є найбільшим показником серед усіх клітин тіла (Schaper J. et al., 1985). Слід зазначити, що у фізіологічних умовах головні джерела енергії КМЦ — ацил-КоА та піруват, які є первинними метаболітами жирних кислот і вуглеводів відповідно. Участь кетонів тіл й амінокислот у загальному окисному метаболізмі серця є значно нижчою через низьку доступність цих субстратів за звичайних умов (Jeffrey F.M. et al., 1995; McNulty P.H. et al., 2000; Wentz A.E. et al., 2010).

Хоча під час розпаду глюкози шляхом гліколізу утворюється переважно піруват, інші проміжні продукти цього циклу реакцій також беруть участь в енергообміні серця. Зокрема, глюкозо-6-фосфат вступає в реакції пентозофосфатного шляху з утворенням нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфату (НАДФ)

(Zimmer H.G., 1996). Останній є необхідним компонентом антиоксидантного захисту, оскільки бере участь у підтриманні достатнього рівня відновленого глутатіону (Wu G. et al., 2004). Ключову роль в енергетичному метаболізмі КМЦ відіграє НАД, виступаючи акцептором та донатором електронів у процесах обміну з НАДФ (Canto C. et al., 2015).

Крім підтримання балансу з НАДФ, НАД є компонентом реакцій гліколізу та окисного фосфорилування, а також коферментом широкого спектра ензимів (Canto C. et al., 2015). Виснаження пулу НАД призводить до зсуву редокс-рівноваги на користь НАДФ, мітохондріальної дисфункції та смерті клітин (Wheaton W.W. et al., 2011; van Wijk S.J. et al., 2005; Alano C.C. et al., 2010), натомість збільшення концентрації цієї речовини поліпшує функціонування тканин (Canto C. et al., 2012; Gomes A.P. et al., 2013; Gero D., Szabo C., 2015). НАД може синтезуватися de novo з триптофану та нікотинової кислоти (ніацину), отриманих з продуктів харчування, однак більшість клітинних запасів НАД утворюються в процесі переробки вільного нікотинамиду. Введення метаболітів нікотинамиду послаблює вираженість прозапального стану, протидіючи окисному стресу та розвитку інсулінорезистентної гіперглікемії. Нікотинамід мононуклеотид має також кардіопротекторну дію та підвищує виживаність лабораторних тварин після реанімаційних заходів (Sims C.A. et al., 2018).

Продукти проміжних метаболічних реакцій у міокарді здатні виконувати епігенетичні функції, зокрема регулювати ацетилювання білків-гістонів і метилювання ДНК. Коливання концентрацій цих продуктів здатне бути сигналом для змін експресії генів, тобто модуляції епігенома (Keating S.T., El-Osta A., 2015; Janke R. et al., 2015). Кофактором одного з головних ферментів метилювання ДНК — метіонінсинтази — є ціанокобаламін (вітамін B₁₂). Цикл утворення цього вітаміну складається приблизно з 30 опосередкованих ферментами реакцій і можливий лише в бактерійних організмах. Отже, більшість еукаріотів потребує зовнішніх джерел його надходження. Окрім метіонінсинтази, ціанокобаламін є коферментом метилмалоніл-КоА-мутази, що бере участь у реакціях ізомеризації (Smith A.D. et al., 2018).

Більшість ССЗ супроводжується патологічною гіпертрофією серця, що є мальадаптивною відповіддю на хронічне патологічне навантаження та зрештою зумовлює СН. Процес гіпертрофії є надзвичайно складним і передбачає широкий спектр структурних і функціональних змін у КМЦ (Glennon P.E. et al., 1995).

У разі патологічної гіпертрофії та ремоделювання міокарда метаболізм серця також зазнає своєрідного переформування, що полягає в зменшенні окиснення жирних кислот і збільшенні залежності від метаболізму глюкози (Akki A. et al., 2008; Allard M.F. et al., 1994; Barger P.M., Kelly D.P., 1999; Young M.E. et al., 2001). Надзвичайно важливим коферментом трьох ключових ензимів

Кокарніт

ПІДТРИМУЄ
ЖИТТЯ
КЛІТИНИ

КОМПЛЕКСНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРЕПАРАТ*

20 мг НІКОТИНАМІД 50 мг КОКАРБОКСИЛАЗА 0,5 мг ЦІАНОКОБАЛАМІН 10 мг АТФ + гліцин

* КОКАРНІТ. Склад: діючі речовини: для препарату — нікотинамід, кокарбоксилаза, ціанокобаламін, динаміро аденозин трифосфат тригідрат; для розчинника — лідокаїн гідрохлорид. Показання. Неврити, неуропатії (у т. ч. при цукровому діабеті, периферичній анемії); невраїті різного походження; міалгія, ішіалгія; помбаго, радикуліт; бурсити, тендиніти; ішемічна хвороба серця; міокардити; міокардіопатії. Протипоказання. Для препарату Кокарніт: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; кардіогенний шок та інші види шоку; декомпенсована серцева недостатність, синдром пролонгації інтервалу QT, тяжкі форми брадикардії, атріовентрикулярна блокада І–ІІ ступеня, гострий інфаркт міокарда, артеріальна гіпотензія, тяжкі форми артеріальної гіпертензії, геморагічний інсульт, обструктивні захворювання бронхолегеневої системи; гіперкаліємія, гіпермагніємія, тяжкі форми бронхіальної астми; еритремія, еритроцитоз, новоутворення, за винятком випадків, що супроводжуються мегалобластичною анемією та дефіцитом вітаміну В₁₂; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Побічні реакції. При застосуванні препарату Кокарніт можливі наступні прояви побічних реакцій: головний біль, запаморочення, короточасна втрата свідомості, відчуття стиснення у голові; нечіткість зору; тахикардія, біль у ділянці серця, артії, брадикардія; задиха, бронхоспазм; нудота, металевий присмак у роті, посилення моторики травного каналу. Відчуття жару, нездухання, гарячка, підвищена пітливість, біль у руках, спині. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ЕЛПІКО, Єгипет. Заявник. УОРПД МЕДІЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО наказ Міністерства охорони здоров'я України №873 від 20.11.2014 р. РП №УА/8392/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціальних заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

обміну глюкози, а саме піруватдегідрогенази та α -кетоглутаратдегідрогенази (в циклі Кребса), а також транскетоллази в пентозофосфатному циклі, є тіаміну дифосфат — активна форма тіаміну (кокарбоксилази) (Yu Q. et al., 2018). Отже, при патологічних станах кардіо-васкулярної системи зростає вагомість ролі тіаміну, АТФ та НАД.

Перехід з окиснення жирних кислот на утилізацію глюкози збільшує ефективність застосування кисню в синтезі АТФ, тому вважається сприятливим (Burkhoff D. et al., 1991; Korvald C. et al., 2000). Така зміна метаболізму особливо важлива в разі СН, спричиненої хронічними ішемічними змінами в серці, яка супроводжується гіпоксією.

Відомо, що патологічна гіпертрофія міокарда асоціюється з виснаженням його енергетичних запасів (Liao R., 1996; Tian R. et al., 1997). Спочатку знижуються запаси фосфокреатину, з прогресуванням компенсованої гіпертрофії до клінічно явної СН відзначається значне зменшення вмісту АТФ (Ingwall J.S., 2009; Neubauer S., 2007). Сучасні дослідження підтверджують гіпотезу, що енергетичне голодування КМЦ бере участь у розвитку та прогресуванні СН (Ingwall J.S., 2009; Neubauer S., 2007; Ingwall J.S., Weiss R.G., 2004). Дослідження на тваринах підтвердили, що метаболічне ремоделювання гіпертрофованого серця пов'язане зі зниженням синтезу АТФ під час окисних реакцій (Allard M.F. et al., 1994). Крім того, надходження глюкози до КМЦ контролюється інсуліном, отже, часто наявна в пацієнтів із ССЗ інсуліно-резистентність зменшує біодоступність глюкози, перешкоджаючи повноцінному синтезу АТФ (Nikolaidis L.A. et al., 2004; Swan J.W. et al., 1997).

Загалом наявні на сьогодні докази свідчать, що посилення утилізації глюкози в гіпертрофованому серці та в разі СН на початку є компенсаторним, тобто поліпшує функціонування міокарда, однак надалі подібна метаболічна перебудова лише поглиблює СН, прискорюючи зниження скоротливої функції.

Таким чином, останніми роками знання медичної спільноти стосовно енергообміну серця за фізіологічних та патологічних умов значно поглибилися, дозволивши зрозуміти метаболічне підґрунтя функціонування міокарда. Саме зазначене підґрунтя зумовлює важливість метаболічної терапії в комплексному лікуванні ССЗ. У сучасному арсеналі засобів для боротьби з енергодефіцитом серця гідне місце посідає Кокарніт (World Medicine Limited, Велика Британія), що містить 20 мг нікотинамід, 50 мг кокарбоксилази, 0,5 мг ціанокобаламіну та 10 мг динатрію аденозинтрифосфат тригідрату в одній ампулі. Зазначені інгредієнти є ендогенними сполуками, які беруть активну участь в обміні речовин у різноманітних клітинах організму, передусім у КМЦ, вступаючи в процеси енергетичного забезпечення на різних його етапах.

Поза сумнівом, метаболічна терапія є необхідною складовою лікування патологічних станів серцево-судинної системи. Компоненти препарату Кокарніт безпосередньо включаються в реакції енергообміну міокарда, є коферментами низки ензимів, беруть участь у різноманітних біохімічних каскадах кардіоміоцитів, протидіють окисному стресу та запаленню.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Фторхінолони при серцево-судинній патології

Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) попереджає, що використання фторхінолонів може збільшити ризик розвитку аневризми аорти.

FDA закликає медичних працівників уникати призначення цих антибіотиків пацієнтам з аневризмою аорти або з факторами підвищення ризику її виникнення, такими як атеросклеротичні захворювання периферичних судин, гіпертонія, деякі генетичні стани, наприклад синдром Марфана і синдром Елерса-Данлоса, а також людям похилого віку.

Спеціалісти стверджують, що в пацієнтів із зазначеними хворобами вдвічі вища ймовірність виникнення аневризми та розшарування аорти при призначенні фторхінолонів. Для пацієнтів з аневризмою аорти або з ризиком її виникнення користь від антибіотиків не перевищує цей ризик, і необхідно розглянути альтернативне лікування.

Попередження FDA ґрунтується на даних про побічні ефекти фторхінолонів та результатах чотирьох сучасних досліджень, які доводять підвищений ризик виникнення аневризми або розшарування аорти при застосуванні цих препаратів, що може призвести до небезпечної кровотечі або навіть смерті.

Головні фактори цього підвищеного ризику не визначені. Фоновий ризик аневризми аорти також може варіювати в залежності від групи населення – від 9 випадків / 100 тис. осіб на рік у загальній популяції до 300 випадків / 100 тис. осіб на рік у пацієнтів із найвищим ризиком.

FDA рекомендує призначати фторхінолони тільки в разі небезпечних для життя бактеріальних інфекцій, таких як пневмонія або внутрішньочеревні інфекції, але існують інші серйозні ризики, пов'язані з цими препаратами, які необхідно ретельно зважувати при розгляданні їх використання.

Проблеми медичної етики

Деякі аспекти медицини, такі як відносини між пацієнтом і лікарем, мають фундаментальні та морально-етичні позачасові цінності. Однак медицина не стоїть на місці, тому лікарі повинні бути готові до відповідних змін. У новому сьомому виданні «Посібника з етики» розглядаються проблеми в галузі медичної етичної науки, що виникають найчастіше, а також інші актуальні етичні питання. Основні зміни включають нові або розширені розділи з електронних комунікацій; етики телемедицини; етики електронних медичних карт; доказової медицини і генетики; соціальних медіа та професійної онлайн-діяльності; волонтерства лікаря; захисту осіб – учасників клінічних досліджень.

Настанови призначені для полегшення процесу прийняття етичних рішень у клінічній практиці та в медичних дослідженнях, а також для роз'яснення основних принципів етики, ролі лікаря в суспільстві та взаємодії з колегами.

Застосовуючи ці керівні принципи, лікарі повинні враховувати обставини кожного окремого пацієнта. Розглядаються етичні та юридичні зобов'язання медика, які можуть не співпадати. Лікарі повинні пам'ятати про відмінності та потенційні конфлікти між юридичними й етичними зобов'язаннями і звертатися за порадою, коли виникають потенційні правові наслідки прийнятих рішень. Медики повинні знати й застосовувати ключові компоненти законів і правил, які впливають на їхніх пацієнтів і практику.

Сучасне розуміння медичної та професійної етики засноване на принципах, які визначають морально-етичні обов'язки лікаря. Ці принципи ґрунтуються

на доброчинності й зобов'язанні не заподіювати шкоди пацієнтові та повазі до його незалежності – обов'язку захищати і заохочувати його вибір.

Крім того, поняття справедливості має визначати роль лікаря як громадянина і його рішення про справедливий розподіл ресурсів. Цей принцип вимагає розподіляти можливості для поліпшення життя, що забезпечуються охороною здоров'я.

Середовище для надання медичної допомоги продовжує змінюватися. На сьогодні в амбулаторних умовах розширюється спектр послуг, інтенсивність стаціонарного лікування зростає.

Етичні проблеми привертають увагу суспільства. Розвиток різних напрямів – наукових досягнень, освіти пацієнтів і населення, інтернету, цивільних прав, впливу закону й економіки на медицину – вимагає, щоб лікарі чітко сформулювали етичні принципи, якими керуються в клінічній практиці. Вкрай важливо, щоб думка відповідального лікаря була почута при прийнятті соціальних рішень.

Дискусії про медичну етику можуть також стимулювати критичну оцінку й обговорення законодавства, державної політики щодо складних етичних питань, що стоять перед пацієнтами, лікарями і суспільством.

Новий фактор ризику інфаркту міокарда

Результати нового дослідження показали, що в людей із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) у 12 разів вищий ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ).

Для ЗЗК характерне хронічне або рецидивуюче запалення шлунково-кишкового тракту. Хоча хронічне запалення кишечника вже давно асоційоване з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), залишається не з'ясованим, як хвороба Крона та виразковий коліт пов'язані з ІМ. Дослідники вивчили базу медичних записів для більш ніж 29 млн пацієнтів, зокрема майже 132 тис. осіб із виразковим колітом та 159 тис. осіб із хворобою Крона. Науковці виявили, що за п'ятирічний період спостереження особам, які мали ЗЗК, на 25% частіше діагностували ІМ, ніж тим, які не мали патології кишечника.

Продemonстровано, що ЗЗК треба розглядати як незалежний фактор ризику ССЗ. Це означає, що люди із ЗЗК повинні ретельно контролювати інші фактори ризику, такі як куріння, ожиріння, гіпертонію, діабет та високий рівень холестерину. Вчені зазначають, що для людей із ЗЗК ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій є найвищим в активних стадіях захворювання, водночас зменшується в період ремісії.

Під час дослідження 3,3% учасників без ЗЗК мали ІМ порівняно з 6,7% пацієнтів із виразковим колітом та 8,8% осіб із хворобою Крона. Найвищий ризик ІМ при ЗЗК спостерігається серед молодих людей. Хворі ЗЗК віком від 30 до 34 років у 12 разів частіше мають небажані серцево-судинні події, ніж люди у цій же віковій групі без ЗЗК. Проте особи віком 65 років із ЗЗК приблизно вдвічі частіше переносили ІМ, ніж люди без цих патологій. Спеціалісти стверджують: можливо, хронічний запальний процес у пацієнтів із ЗЗК може призвести до згортання крові та утворення тромбів в артеріях, що потім спричиняє ІМ. ЗЗК, імовірно, опосередковано впливає на розвиток ІМ як наслідок реакції організму на запалення.

Результати дослідження доповнюють уже наявні докази зв'язку ЗЗК із підвищеним ризиком розвитку ІМ, кількість яких постійно зростає.

Список літератури знаходиться в редакції сайту.

<http://www.webcardio.org>