

УДК 616.1-08:615.27(048.8)

С.В.Білецький,

В.В.Бойко,

О.А.Петринич,

Т.В.Казанцева

Вищий державний навчальний заклад  
України "Буковинський державний  
медичний університет", м. Чернівці

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО- СУДИННОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Ключові слова:** ішемічна хвороба  
серця, аденозинтрифосфорна  
кислота, метаболічна терапія,  
триметазидин, мельдоній, рит-  
мокор.

**Резюме.** Наводяться дані літератури про синтез аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) в міокарді в нормі та при коронарному атеросклерозі. Описується механізм дії міокардіальних цитопротекторів триметазидину, мельдонію та ритмокору при кардіальній патології.

Серцево-судинні захворювання є однією з основних неінфекційних причин смертності населення. Незважаючи на чітке визначення патогенетичних шляхів розвитку кардіальної патології і впровадження до клінічної практики численних груп препаратів, успіх терапії залишається недостатнім.

Провідні позиції у структурі причин смертності в Україні займає ішемічна хвороба серця (ІХС). Сучасні підходи до лікування ІХС зводяться до застосування антиангінальних препаратів, основні фармакологічні властивості яких пов'язані з впливом на гемодинамічні показники, що проявляється зменшенням частоти серцевих скорочень, вазодилатацією чи поєднанням цих ефектів. Основними представниками препаратів гемодинамічної дії є блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністи кальцію і пролонговані нітрати. Однак препарати, що впливають на гемодинамічні параметри, ефективні переважно в тих випадках, коли йдеться про профілактику нападів стенокардії, але фактично не захищають клітини міокарда від метаболічних змін, що є основою прогресування патологічного ішемічного каскаду [1, 2, 4]. Тому застосування стандартної медикаментозної терапії не завжди дозволяє досягти бажаного результату. У зв'язку з цим, значний інтерес викликають препарати нових груп, зокрема засоби, здатні сприятливо впливати на метаболізм міокарда.

Загальновідомо, що необхідною умовою функціонування кардіоміоцитів (КМЦ) є підтримання нормального рівня синтезу, транспорту та утилізації АТФ, що є основним носієм енергії у клітині. Для серцевого м'яза основним шляхом утворення багатих на енергію фосфорних сполук є шлях окисного фосфорилування: синтез АТФ на внутрішній мембрані мітохондрій на 90 % здійс-

нюється за участі кисню, а основним енергетичним субстратом міокарда є вільні жирні кислоти (ВЖК) [19, 24, 27, 31].

У нормальних умовах метаболізм ВЖК забезпечує синтез 60-80 % усього АТФ [9, 12]. Глюкозозалежний шлях синтезу енергії забезпечує утворення 20-40 % АТФ. З однієї молекули пальмітинової кислоти синтезується 134, а зі стеаринової кислоти - 147 молекул АТФ, тоді як з однієї молекули глюкози - 32 молекули АТФ [12]. Однак окиснення глюкози є більш економним способом утворення енергії в міокарді, оскільки для синтезу аналогічної кількості АТФ потрібно на 10-30 % менше кисню, ніж при окисненні ВЖК.

Коронарний атеросклероз призводить до розвитку дисбалансу між доставкою кисню до КМЦ і потребою в ньому, виникає порушення перфузії міокарда і як наслідок - його ішемія. Нестача кисню викликає зміни метаболізму КМЦ. Обмежена кількість кисню розподіляється між окисненням глюкози і ВЖК, причому активність обох шляхів метаболізму знижується. При цьому накопичення ВЖК - основного субстрату вільнорадикального окиснення в цитоплазмі - має ушкоджувальний вплив на мембрану КМЦ, порушує їх функції [1, 2].

За умов ішемії глюкоза розщеплюється переважно шляхом анаеробного гліколізу, а залишковий аеробний синтез АТФ здійснюється, головним чином, за рахунок ВЖК. Відомо, що такий шлях утворення АТФ вимагає значних витрат кисню і за умов ішемії є метаболічно невідповідним [2].

При виникненні помірної ішемії міокарда блискучо зростає захоплення клітинами з крові глюкози і її утворення з глікогену. При цьому різко підвищується швидкість реакції перетворення пірувату в лактат. Посилення анаеробно-гліколі-

тичного шляху продукції АТФ дозволяє частково компенсувати дефіцит енергоутворення в умовах недостатнього надходження кисню. Однак це пов'язано з несприятливими "витратами" для клітинного гомеостазу, оскільки накопичена в клітині молочна кислота зумовлює закиснення внутрішньоклітинного середовища, надлишок у клітині іонів кальцію і пошкодження мембран КМЦ [10]. При збільшенні ішемії міокарда формується тканинний лактацидоз, який викликає розбалансування окисного фосфорилування і перевантаження КМЦ іонами кальцію, активує фосфоліпазу А2 з подальшою ініціацією процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і пошкодженням мембранних структур [20].

Препарати, що істотно не впливають на гемодинамічні параметри, але здатні "перемикати" метаболізм міокарда з окиснення жирних кислот на окиснення глюкози, отримали назву антиангінальних засобів з метаболічним механізмом дії, або міокардіальних цитопротекторів. Міокардіальні цитопротектори є новим напрямком медикаментної терапії хворих на ІХС поряд із антиангінальними, антиагрегантними і антикоагулянтними засобами [6, 22].

З найбільш відомих у даний час міокардіальних цитопротекторів - інгібіторів бета-окиснення жирних кислот найбільш вивченим препаратом, у якого доведені антиангінальна та антиішемічна дії, є триметазидин, що впливає безпосередньо на ішемізовані КМЦ [3]. До початку 2007 року з використанням триметазидину було виконано 54 подвійні сліпі рандомізовані клінічні дослідження (TEMS, TACT, TRIMPOL, TRIMPOL-II, TRIMER та ін.), у яких доведені ефективність і добра переносимість препарату [8, 9].

В основі антиішемічної дії триметазидину лежить його здатність підвищувати синтез АТФ у КМЦ при недостатньому надходженні кисню за рахунок часткового перемикавання метаболізму міокарда з окиснення жирних кислот на менш кисневозатратний шлях - окиснення глюкози. Препарат нормалізує енергетичний метаболізм у КМЦ (що і визначає його значення в лікуванні хворих на ІХС), реалізує свою дію на клітинному рівні, впливаючи безпосередньо на ішемізовані КМЦ [25, 29].

Триметазидин не менш ефективний у лікуванні стабільної стенокардії, ніж  $\beta$ -адреноблокатори або антагоністи кальцію [23, 30]. Кардіопротекторні властивості триметазидину підтвержені також для черезшкірної ангіопластики і аортокоронарного шунтування [26, 28].

Триметазидин рекомендований Європейським товариством кардіологів у 1997 р. з під-

твердженням у 2006 р. як препарат для метаболічної терапії при стабільній стенокардії напруги. Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги "Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Первинна медична допомога" триметазидин призначають пацієнтам з III-IV функціональним класом (ФК) у разі недостатнього контролю симптомів [14].

Одним із препаратів метаболічної дії є мельдоній (оригінальний препарат, синтезований у Латвії у 1988 р.). Мельдоній є оборотним інгібітором активності ферменту  $\gamma$ -бутиробетагідроксилази, що відповідає за синтез карнітину з  $\gamma$ -бутиробетаїну. У результаті у тканинах накопичується  $\gamma$ -бутиробетаїн і знижується концентрація карнітину - речовини, яка забезпечує трансмембранний транспорт довголанцюгових жирних кислот. Таким чином, мельдоній гальмує окиснення жирних кислот за рахунок блокади їх надходження до мітохондрій [5, 15]. Перевагами мельдонію є те, що останній опосередковано гальмує  $\beta$ -окиснення ВЖК у мітохондріях, перешкоджаючи транспорту жирних кислот [13]. При цьому, на відміну від триметазидину, внаслідок застосування мельдонію в мітохондріях не підвищується концентрація недоокиснених проміжних продуктів метаболізму ВЖК, які, у свою чергу, у результаті активації вільнорадикальних процесів при ішемії і реперфузії можуть бути джерелом утворення токсичних ліпопероксидів [17].

Найбільш істотний досвід застосування мельдонію накопичений під час лікування пацієнтів з різними формами ІХС (гострий коронарний синдром, стабільна стенокардія), хронічною серцевою недостатністю, цереброваскулярними захворюваннями. Додавання мельдонію до стандартної антиангінальної терапії вірогідно зменшує кількість ангінозних нападів, при цьому вірогідно зменшується і добова потреба в нітрогліцерині, досягається зниження ФК стенокардії [11].

Цікавим є новий підхід до регуляції енергетичного метаболізму міокарда шляхом стимуляції реакцій пентозного шунта окиснення глюкози. Пентозофосфатний шунт є постачальником двох важливих вихідних сполук для анаболічних процесів: НАДФН+Н<sup>+</sup> (НАДРН+Н<sup>+</sup>) і рибозо-5-фосфату, попередника в біосинтезі нуклеотидів. В умовах достатньої кількості кисню він не є основним для метаболізму глюкози, проте в умовах гіпоксії пентозофосфатний шлях окиснення глюкози є важливим постачальником субстратів для гліколізу, будучи, таким чином, перемикачем метаболічних шляхів організму. При цьому слід зазначити, що реакції пентозофосфатного шунта проходять, не лімітуючись наявністю кисню [10].

Ключовою ланкою в реакціях пентозного шунта є фосфорилування глюконової кислоти. Вітчизняний препарат "Ритмокор", що містить калієву і магнієву солі D-глюконової кислоти, продемонстрував високу ефективність при шлуночковій екстрасистолії [21], сприяв поліпшенню показників толерантності до фізичного навантаження та енергообміну у хворих на ІХС [10].

Відсутність бажаного ефекту від стимуляції альтернативних шляхів синтезу макроергічних сполук у хворих з кардіологічною патологією значною мірою зумовлена некомпенсованою активацією ПОЛ - універсальним механізмом пошкодження клітинних систем в умовах гіперперфузії. При гіпоксії (ішемії) міокарда окисні процеси в мітохондріях КМЦ порушуються (немовби "не доходять до кінця"), у результаті чого накопичуються проміжні метаболіти циклу Кребса, які вкрай легко піддаються відновленню з утворенням вільних радикалів і окиснених сполук, що пригнічують систему антиоксидантного захисту. Як наслідок, виникає парадоксальна ситуація: зменшення кисню в клітині призводить до збільшення вмісту кисневих радикалів [7]. Участь вільних радикалів у патогенезі серцево-судинної патології сьогодні не викликає сумнівів [16, 18]. У таких випадках до базисної терапії захворювань серцево-судинної системи варто додавати антиоксиданти. Зокрема, на увагу заслуговує кверцетин як найбільш сильний антиоксидант серед флавоноїдів.

**Література.** 1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденного миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. ж. - 2000. - № 4. - С. 86-92. 2. Бобров В.О. Адаптационні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В.О. Бобров, С.К. Кулішов. - Полтава: Дивосвіт, 2004. - 240 с. 3. Возможность метаболической терапии при атеросклерозе / М.Р. Кузнецов, А.О. Вирганский, И.В. Косых [и др.] // Неврол. ж. - 2014. - № 4. - С. 56-60. 4. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца / В.З. Нетяженко, Т.И. Мальчевская, Г.И. Мишанич [и др.] // Нов. мед. и фармац. - 2010. - №7 (320). - С. 8. 5. Головач І.Ю. Використання коректорів метаболізму на основі мельдонію дигідрату: сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця / І.Ю. Головач, О.М. Авраменко // Ліки України. - 2011. - № 8 (154). - С. 68-72. 6. Заремба Є.Х. Цитопротекторна терапія серцево-судинних захворювань / Є.Х. Заремба, В.М. Карпляк // Львів. мед. часопис. - 2011. - Т.17, № 1. - С. 106-111. 7. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия в кардиологии: современные подходы к выбору препаратов / В.Ю. Лишневская, М.С. Папуга, В.А. Ельникова // Прак. ангіол. - 2007. - № 4 (9). - С. 61-64. 8. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС - из прошлого в будущее / В.Ю. Лишневская // Consilium medicum Ukraina. - 2008. - № 1. - С. 34-39. 9. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия / В.М. Олесова, О.Ю. Маркатюк, Ю.Ю. Юрова [и др.] // Кардиология. - 2013. - № 1. - С. 66-71. 10. Метаболическая терапия как перспективное направление лечения пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.Т. Ярошенко [и др.] // Кровообіг та гемостаз. - 2008. - № 2. - С. 5-15. 11. Метаболическая

терапия: целесообразно ли ее применение при лечении сердечно-сосудистых заболеваний? / В.А. Бобров, Е.В. Боброва, О.Н. Медведенко [и др.] // Мистецтво лікування. - 2011. - № 3 (79). - С. 72-76. 12. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. Методические рекомендации / В.А. Визир, И.Н. Волошина, Н.А. Волошин [и др.]. - Запорожье, 2006. - 34 с. 13. Михин В.П. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / В.П. Михин, Ф.Е. Хлебодаров // Рос. кардиол. ж. - 2010. - №4 (84). - С. 158-168. 14. Наказ МОЗ України від 23 листопада 2011р. № 816. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги "Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Первинна медична допомога". 15. Оценка антиангинальной эффективности мeldonия (Тризипина) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, В.В. Товстуха [и др.] // Укр. мед. часопис. - 2014. - № 4 (102). - С. 50-53. 16. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст монооксиду нітрогену у крові хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця / С.В. Білецький, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич [та ін.] // Бук. мед. вісник. - 2013. - Т. 17, № 3 (67), ч. 2. - С. 125-128. 17. Приходько В.Ю. Метаболическая терапия в клинической практике: выбор оптимального препарата / В.Ю. Приходько, И.Р. Микропуло, Н.А. Масленникова // Мистецтво лікування. - 2011. - № 1 (77). - С. 80-85. 18. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І.С. Чекман, Н.О. Дацюк, О.М. Лук'янова [та ін.] // Ліки України. - 2008. - № 6 (122). - С. 76-81. 19. Тарасова К.В. Вікові особливості енергетичного забезпечення міокарда: вплив активаторів К+АТФ- каналів / К.В. Тарасова, С.Б. Французова // Пробл. старения и долголетия. - 2013. - Т. 22, № 3. - С. 234-248. 20. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца / Р.М. Шахнович // РМЖ. - 2001. - № 15. - С. 622-628. 21. Эффективность и безопасность Ритмогора у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ишук [и др.] // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - № 3-4. - С. 171-176. 22. ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 33. - P. 2092-2197. 23. Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study / S. Dalla-Volta, G. Maraglino, P. Della-Valentina [et al.] // Cardiovasc. Drugs and Therapy. - 1990. - Vol. 4. - P. 853-860. 24. Grynberg A. Fatty acid oxidation in the heart / A. Grynberg, L. Demaison // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1996. - 28 (suppl. 1). - P. 11-17. 25. Insight into cytoprotection with metabolic agents / A. Cargnoni, E. Pasini, C. Ceconi [et al.] // Eur. Heart J. (Suppl.). - 1999. - Vol. 1. - P. 40-48. 26. Makolkin V. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina. TRIUMPH Study / V. Makolkin, K. Osadchii // Clin. Drug Invest. - 2004. - Vol. 24, № 12. - P. 731-738. 27. Stanley W.C. Metabolic link between ischemia and cardiac dysfunction / W.C. Stanley // Heart Metab. - 2005. - № 27. - P. 30-33. 28. The antianginal agent trimetazidine does not exert its functional benefit via inhibition of mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase / A. Macinnes, D.A. Fairman, P. Binding [et al.] // Circ. Res. - 2003. - Vol. 93, № 3. - P. 26-32. 29. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase / P. Kantor, A. Lucien, R. Kozak [et al.] // Circulation Res. - 2000. - Vol. 17. - P. 580-588. 30. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina / J. Detry, P. Sellier, S. Pennaforte [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1994. - Vol. 37. - P. 279-288. 31. Ussher J.R. Clinical implications of energetic problems in cardiovascular disease / J.R. Ussher, G.D. Lopaschuk // Heart Metab. - 2006. - № 32. - P. 9-17.

#### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Білецький, В.В. Бойко, О.А. Петринич,  
Т.В. Казанцева

**Резюме.** Приводятся данные литературы о синтезе аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в миокарде в норме и при коронарном атеросклерозе. Описывается механизм действия миокардиальных цитопротекторов триметазидина, мeldonия и ритмокор при кардиальной патологии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аденозинтрифосфорная кислота, метаболическая терапия, триметазидин, мeldonий, ритмокор.

**SOME ASPECTS OF METABOLIC THERAPY OF  
DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM  
(REVIEW)**

**S.V. Biletskyi, V.V. Boyko, O.A. Petrynych, T.V. Kazantseva**

**Abstract.** Literature data concerning the synthesis of ad-

enosine triphosphate (ATP) in the myocardium in health and in case of coronary atherosclerosis are adduced in the article. We describe the mechanism of the action myocardial cytoprotection of trimetazidine, meldonium and ritmokor at cardiac pathology.

**Key words:** coronary heart disease, adenosine triphosphate, metabolic therapy, trimetazidine, meldonium, ritmokor.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine  
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

*Clin. and experim. pathol.* -2016. -Vol.15, №2(56). p.1. -P.202-205.

*Надійшла до редакції 11.04.2016*

*Рецензент – проф. І.А.Плеш*

© С.В.Білецький, В.В.Бойко, О.А.Петринич, Т.В.Казанцева,  
2016