

Противоишемические свойства метаболических средств в эксперименте

А.И. Селезнёва, И.Е. Макаренко, А.Е. Касторнова, С.В. Ходько,
М.А. Ковалёва

ЗАО «НПО «Дом фармации», Санкт-Петербург

Контактная информация: к.м.н. Селезнёва Арина Игоревна, arina_selezneva@mail.ru

В статье рассмотрена сравнительная характеристика эффективности лекарственных средств базовой терапии ишемической болезни сердца и препаратов метаболического действия при экспериментальном инфаркте миокарда. В результате проведенных исследований установлена патогенетическая направленность эффективности метаболических средств и обоснована целесообразность и необходимость их лечебно-профилактического применения при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: ишемия, метаболические средства, эксперимент, неоваскуляризация.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) являются одними из ведущих причин смертности и снижения качества жизни во всем мире [8, 14]. Для лечения ИБС используются различные группы препаратов, позволяющие снизить выраженность симптоматики, увеличить выживаемость и улучшить качество жизни, снизить риск развития ИМ [1, 5, 6]. Долгое время основными препаратами «базовой терапии» ИБС были лекарственные средства таких групп как β -блокаторы, ингибиторы РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), блокаторы кальциевых каналов, гиполипидемические средства и антиагреганты [9, 10]. Однако большинство препаратов этих групп характеризуются способностью эффективно влиять только на основные симптомы ИБС, не затрагивая патогенетические звенья ишемии. Следует отметить, что для препаратов «базовой

схемы лечения» характерны многочисленные побочные эффекты, являющиеся, по сути, продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему и, в ряде случаев, существенно ограничивающие их применение [13].

В связи со всем вышеописанным, можно сделать вывод, что современная схема лечения и профилактики ИБС фактически не предполагает наличия препаратов для патогенетической терапии. Исключение составляют гиполипидемические средства, которые способны снизить риск ИМ за счет влияния на атерогенез.

Наибольшие потребности в кислороде испытывает миокард и кора головного мозга, а, следовательно, эти органы наиболее подвержены ишемическому поражению. Основной причиной ишемии миокарда является гипоксия. Гипоксия может быть вызвана спазмом коронарных сосудов и системной артериальной

гипертензией, атеросклерозом сосудов, гипертрофией миокарда и увеличением работы сердца и другими факторами.

Ишемия в результате гипоксии вызывает преходящие изменения метаболизма, электрической и механической активности сердца. Внезапная тяжелая ишемия (окклюзия или субтотальный стеноз коронарной артерии) почти сразу нарушает сокращение и расслабление миокарда.

В основе нарушений сократимости лежат изменения метаболизма, структуры и функции кардиомиоцитов. При тяжелой гипоксии жирные кислоты не окисляются, а глюкоза распадается до молочной кислоты. Внутри клеток снижается рН, резко уменьшаются запасы макроэргических фосфатов – АТФ и креатинфосфата. Нарушается работа $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ азы: калий выходит из клетки, а натрий поступает внутрь. Будет ли повреждение преходящим или разовьется инфаркт миокарда, зависит от тяжести и продолжительности гипоксии. Таким образом, для патогенетической терапии ИБС необходимо использовать средства, применение которых способно ограничить продолжительность гипоксии и восполнить энергетические потребности миокарда. Такими эффектами характеризуются метаболические средства – антиоксиданты и антигипоксанты (Убихинон, Гипоксен), ангиопротекторы (Кверцетин), миокардиальные цитопротекторы (Триметазидин) [6, 7]. Применение этих групп препаратов является одним из ключевых перспективных направлений патогенетической терапии ИБС.

Появление в современной медицине новых и воспроизведенных лекарственных средств во многом зависит от

широты спектра проведенных экспериментальных и клинических испытаний, которые позволяют установить перспективность применения и возможности использования нового препарата. Доклинические исследования эффективности ЛС позволяют выявить основные эффекты и механизмы действия, а грамотный подбор методологии способствует прогнозированию широты применения нового препарата и его судьбы в клинике.

В нашем исследовании проведена сравнительная экспериментальная оценка эффективности применения средств патогенетической и симптоматической терапии при моделировании острого ИМ у крыс, а также применения метаболических средств, антиоксидантов и цитопротекторов при ИБС.

Материалы и методы

Сравнивали эффективность применения метаболических препаратов Триметазида (группа цитопротекторов), Гипоксена и нового препарата на основе Убидекаренона (группа антиоксидантов и антигипоксантов) с препаратами базового спектра терапии – Верапамил (блокатор кальциевых каналов) и Анаприлин (β -блокатор).

Экспериментальное исследование проводилось на крысах-самцах линии Wistar. Животные конвенциональные, 12-недельного возраста, самцы, в количестве 180 особей, массой 250-300 г, были получены из питомника лабораторных животных РАМН «Рапполово». Животные содержались в виварии, в стандартных условиях в соответствии с правилами, утвержденными ГОСТ Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)» от 2 де-

кабря 2009 г. В период акклиматизации и эксперимента животные были размещены в поликарбонатных клетках фирмы Charles River laboratories Inc тип 3Н со стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением. В каждой клетке размещалось по 5 крыс (площадь пола на 1 животное составляла 474 см²). Для кормления использовали комбикорм ПК-120-1, приготовленный по ГОСТ Р 50258-92 в соответствии с нормами, утвержденными приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г.

Индукция острого ИМ осуществлялась по методу Н. Selye [19] – окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка.

Для оценки противоишемического действия исследуемых средств были сформированы 9 групп животных по 20 крыс в каждой.

Растворы исследуемых препаратов вводили внутривенно. Животным контрольной группы моделировали острый ИМ и вводили плацебо. В исследование были включены интактная группа животных без патологии, не получавшая лечения, и ложнооперированная группа животных, которым был осуществлен оперативный доступ без перевязки коронарной артерии.

Животные получали препараты согласно лечебно-профилактической схеме в течение 7 дней до и 14 после ОЭИМ (острой экспериментальной ишемии миокарда).

Для изучения и сравнения противоишемического действия исследуемых средств оценивали их влияние на выживаемость животных в постинфарктном периоде, параметры деятельности миокарда по ЭКГ через 24 ч и 14-е сутки после инфаркта, активность аминотран-

сфераз, ЛДГ (лактатдегидрогеназы) и КФК (креатинфосфокиназы).

Гистологическая и патоморфологическая оценка повреждения и восстановления миокарда осуществлялась методом микроскопической оценки срезов миокарда и количественной оценки васкуляризации зоны инфаркта и глубины поражения ткани.

Полученные данные анализировали с помощью программы Статистика 6.0 (StatSoft, Россия). Для всех данных применялась описательная статистика.

Результаты и их обсуждение

Важнейшим критерием эффективности терапии в постинфарктном периоде является влияние исследуемых препаратов на смертность экспериментальных животных. При применении препаратов в большинстве случаев смертность снижалась на 5-10% (табл. 1).

Таблица 1
Смертность животных при ОЭИМ

Характеристика группы	Пало/выжило	Смертность, %
Интактная	0/20	0
Ложнооперированная	1/20	5
Контрольная	6/20	30
Верапамил 25 мг/кг	4/20	20
Анаприлин 6,4 мг/кг	4/20	20
Препарат на основе Убидекаренона 1,6 мг/кг	5/20	20
Гипоксен 50 мг/кг	6/20	30
Кверцетин 3,3 мг/кг	5/20	25
Триметазидин 5,2 мг/кг	5/20	25

Как видно из табл. 1, применение препаратов «базовой» терапии ИБС приводило к снижению уровня смертности на

10%. При этом терапия метаболическими средствами также выражено снижала уровень смертности при ОЭИМ. Так, смертность животных в группах, получавших Кверцетин и Триметазидин, составляла 25%. Смертность животных, которым вводили препарат на основе Убидекаренона, снижалась на фоне применения препарата на 10% и составляла 20%, также как и в группах, получавших Анаприлин и Верапамил.

Влияние на степень выраженности патофизиологических изменений при ОЭИМ оценивали по параметрам ЭКГ экспериментальных животных через 24 ч и 14 дней после перевязки коронарной артерии. Было установлено выраженное влияние препаратов разных групп на сегмент ST (рис. 1, 2).

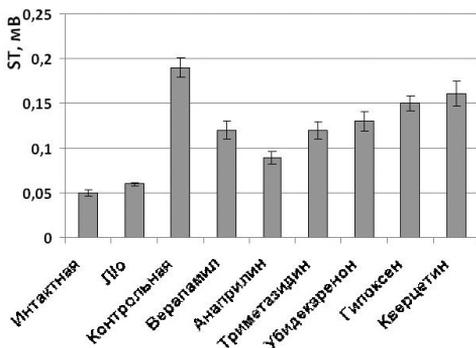


Рис. 1. Амплитуда сегмента ST через 24 ч после ОЭИМ.

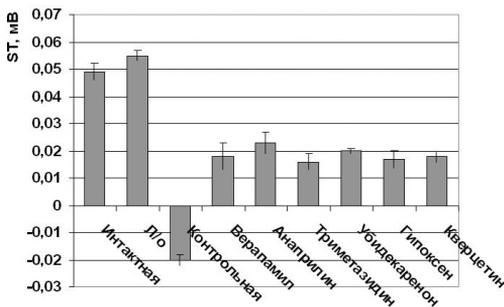


Рис. 2. Амплитуда сегмента ST через 14 дней после ОЭИМ.

Через 24 ч после моделирования инфаркта у животных контрольной группы наблюдался подъем сегмента ST, в среднем, в 3,5 раза по сравнению с интактной группой. У животных, получавших препараты «базовой» схемы, амплитуда сегмента ST увеличивалась, в среднем, в 1,8-2 раза. Применение препаратов базовой схемы (Анаприлин и Верапамил) в острой фазе ОЭИМ оказалось эффективнее использования средств метаболического ряда на 10-27%. Однако использование метаболических препаратов также приводило к статистически значимому снижению амплитуды ST на 21-37% по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что препараты «базовой» схемы и средства метаболического ряда могли реализовать эффективность в отношении острого ишемического процесса через разные механизмы. Так, применение Анаприлина и Верапамила ограничивает распространение ишемии за счет уменьшения работы сердца – снижения ЧСС, сердечного выброса и ударного объема. Однако именно в результате этого механизма действия проявляются такие побочные эффекты β-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов как атрио-вентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, спазм периферических сосудов и др. Метаболические средства в этом случае, вероятно, осуществляли свой эффект через участие в процессах синтеза АТФ в митохондриях, не оказывая существенного влияния на функциональную активность миокарда. При этом профилактическое применение данных препаратов даже в течение 7 дней позволило ограничить степень поражения сердечной мышцы.

Через 14 дней после инфаркта в контрольной группе на ЭКГ наблюдали

снижение сегмента ST ниже изолинии, что говорило о развитии некротических процессов в ишемизированном участке миокарда (рис. 2).

В группах, получавших препараты обеих схем лечения, сегмент ST был положительным. Следует отметить, что эффективность препаратов обеих схем лечения на 14-й день была сопоставимой.

При оценке влияния исследуемых препаратов на биохимические маркеры (активность ЛДГ, КФК и АСТ) было установлено, что эффективность препаратов «базовой» схемы и средств метаболитического ряда в отношении этих параметров сопоставимы.

Гистологическая оценка глубины поражения миокарда и подсчет количества новообразованных сосудов дифференцированного и недифференцированного типа позволили расширить представления о возможных механизмах действия метаболитических средств.

Так, было установлено, что применение метаболитических препаратов, в отличие от средств базовой терапии, приводило к уменьшению глубины поражения миокарда и увеличению количества новообразованных сосудов. Для восстановления деятельности сердца в постинфарктный период в миокарде происходит активизация процессов образования новых сосудов. Это сосуды с тонкой стенкой, недифференцированные, обладающие слабой функциональной активностью. Поэтому в дальнейшем подобные сосуды дифференцировались на артериолы и венулы (рис. 3). Следует отметить, что при применении препарата Убидекаренона происходило увеличение количества дифференцированных сосудов относительно синусоидов, что является благоприятным диагностическим признаком, свидетельствующим об усилении процессов ревазуляризации и восстановления функциональной активности поврежденного миокарда (табл. 2, рис. 4).

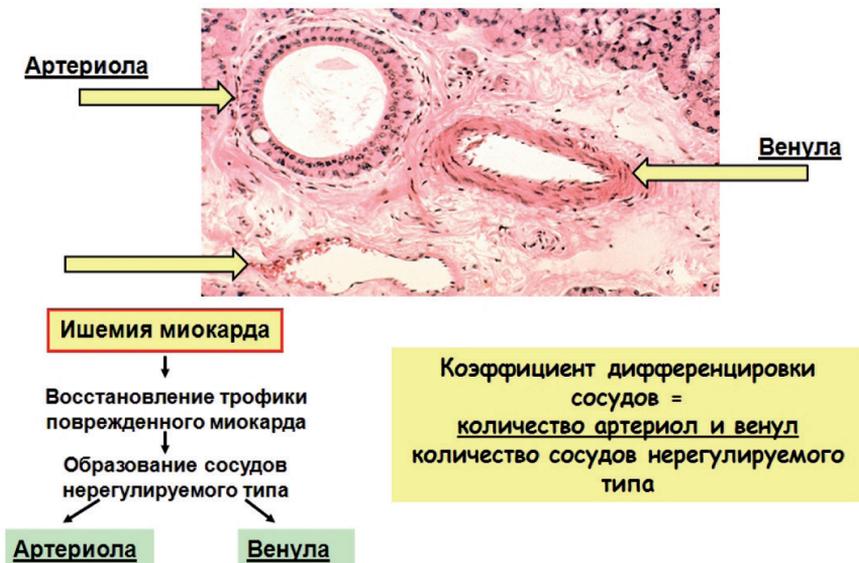


Рис. 3. Дифференцировка сосудов при ишемии миокарда.

Таблица 2

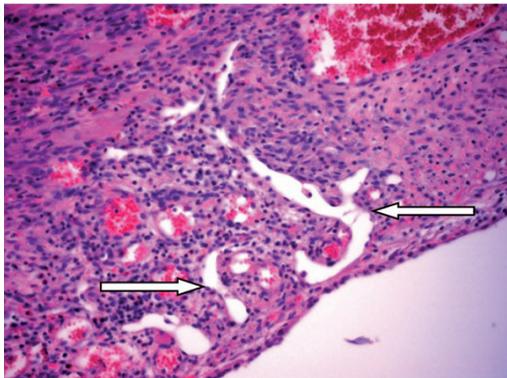
Влияние применение метаболических средств на коэффициент дифференцировки сосудов поврежденного миокарда

Характеристика группы	Коэффициент дифференцировки сосудов, $M \pm m$
Контрольная	0,4±0,03
Верапамил 25 мг/кг	0,9±0,08
Анаприлин 6,4 мг/кг	0,8±0,03
Препарат на основе Убидекаренона 1,6 мг/кг	2,2±0,08*
Гипоксен 50 мг/кг	1,5±0,02*
Кверцетин 3,3 мг/кг	1,7±0,01*
Триметазидин 5,2 мг/кг	1,3±0,02*

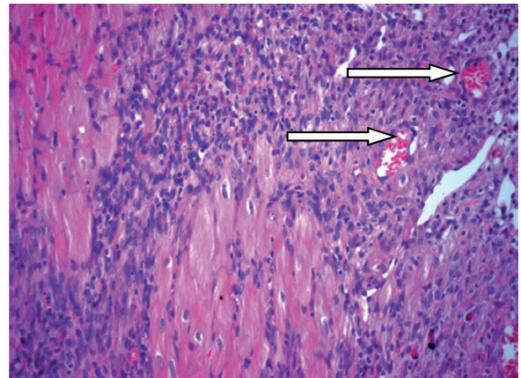
Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой (t-тест для независимых переменных при $p < 0,05$).

Заключение

В условиях экспериментального исследования было установлено, что эффективность препаратов метаболического действия и препаратов из групп β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов в отношении острой ишемии миокарда равносоставима. Было доказано, что использование средств метаболической коррекции в течение длительного периода способствует ускорению восстановительных процессов и усилению неоваскуляризации (Убидекаренон), что было нехарактерным для применения препаратов «базовой» терапии. Стоит отметить, что применяемые в исследовании препараты метаболического действия характеризуются выраженными антиоксидантными свойствами. Одним из эффективных кардиоцитопротекторов и антиоксидантов является Убидекаренон (Кознзим-Q10, Убихинон) [2]. Показано, что Убидекаренон обладает выраженным антиатеро-



А



Б

Рис. 4. Влияние применения препарата на основе Убидекаренона на выраженность ишемических повреждений миокарда через 14 дней после ОЭИМ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200.

А – инфаркт миокарда без лечения. В зоне организации инфаркта преобладают капилляры синусоидного типа (с прерывистым эндотелием, обозначены стрелками);

Б – инфаркт миокарда при лечении препаратом на основе Убидекаренона. В зоне организации инфаркта преобладают капилляры регулируемого типа.

генным эффектом [20], что еще раз доказывает необходимость его включения в терапию и профилактику ишемических процессов. Кроме того, имеются данные о прямом положительном эффекте Убидекаренона на эндотелиальную функцию [17]. Свойства Коэнзим-Q10, связанные с восстановлением NO-зависимой дилатации коронарных артерий, и его прямые антиоксидантные эффекты чрезвычайно важны для лечения стенокардии, атеросклероза, метаболического синдрома и др. Получено большое количество сведений, касающихся эффективности и безопасности применения Коэнзим-Q10 при сахарном диабете и гипертонической болезни [16, 18]. Была установлена также высокая эффективность применения Триметазидина, реализующаяся за счет цитопротекторного антиишемического действия и антиоксидантных свойств [7]. Применение Гипоксена способствовало снижению смертности и уменьшению выраженности повреждения миокарда преимущественно через 14 дней после перевязки артерии. Антигипоксическое действие Гипоксена осуществляется в результате шунтирования транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий (с I-го и II-го комплексов на III-й), так как его окислительно-восстановительный потенциал составляет 300 мВ, что близко к значениям для цитохромоксидазы [3, 12]. Эффективность Кверцетина в условиях ОЭИМ была также сопоставима с таковой препаратов «базовой» схемы, что подтверждает его выраженные антиоксидантные и кардиопротективные свойства [15].

Проведенное исследование позволило сделать интересное наблюдение относительно характера эффективности

двух направлений терапии ИБС. Так, при лечении Анаприлином и Верапамилом наблюдали наибольшую эффективность в острой стадии ОЭИМ, что проявлялось в более выраженном снижении амплитуды сегмента ST, чем при применении метаболических препаратов. Это отличие характеристики эффективности препаратов, вероятно, связано с тем, что основной механизм противоишемического действия β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов связан с ограничением участка инфаркта за счет резкого снижения сократительной функции миокарда. В этом периоде ОЭИМ метаболические средства были менее эффективны, так как точкой приложения этих препаратов является восстановление процессов энергообеспечения миокарда, неоваскуляризация, кардио- и ангиопротекторное действие и восстановление коронарного кровотока за счет влияния на эндотелий-зависимую регуляцию сосудистого тонуса. Препараты метаболического действия слабо влияют на сократительную функцию миокарда, более того, в исследованиях на изолированном сердце был установлен положительный инотропный эффект препарата на основе Убидекаренона, проявляющийся, вероятно, за счет его кардиотонического действия [11]. Через 14 суток после ОЭИМ эффективность препаратов «базовой» схемы и метаболических средств была одинаковой, что свидетельствует о нарастающем, постепенном развитии и усилении эффекта метаболических средств за счет влияния на восстановительные процессы в поврежденной ткани. Важнейшим подтверждением проявления активности метаболических препаратов в восстановительных процессах мио-

карда является влияние на образование новых сосудов и их дифференцировку. В проведенном исследовании было установлено преимущество эффективности метаболических средств перед Анаприлином и Верапамилом в отношении параметров неоваскуляризации. Следует отметить, что ключевой вклад как в регенераторные, так и в протекторные свойства вносят выраженные антиоксидантные свойства каждого из исследуемых метаболических препаратов. Важной характеристикой фармакологического действия метаболических препаратов является более продолжительное развитие их эффектов, нежели у препаратов «базовой» схемы. Как свидетельствует многолетний опыт клинической и экспериментальной фармакологии, препараты, способные развивать свой эффект «на кончике иглы», имеют такую же острую и выраженную опасность развития побочных эффектов и осложнений. Применение β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, безусловно, остается исключительно важным ключом экстренной терапии острых сердечно-сосудистых катастроф, так как эти препараты способны обеспечить выраженный и быстрый эффект. Однако эффективность метаболических средств в большинстве случаев сопоставима с таковой препаратов «базовой» схемы лечения и, в отличие от них, имеет патогенетическую направленность, обеспечивающую постепенное усиление восстановительных процессов и защитную функцию при профилактическом применении.

Таким образом, наличие выраженных антиоксидантных, антиатеросклеротических свойств метаболических средств, отсутствие их способности

снижать сократительную функцию миокарда, способность ускорять процессы неоваскуляризации и восстановления функциональной активности поврежденного миокарда позволяют обосновать целесообразность и необходимость применения препаратов метаболического типа действия, как для предотвращения острого ишемического повреждения, так и для успешной реабилитации после уже перенесенного ИМ. Характер действия метаболических средств позволяет сделать вывод о возможности патогенетической терапии ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных с гипоксией и окислительным стрессом. Таким образом, практически не уступая средствам «базовой» терапии по эффективности в отношении симптомов ИМ, метаболические препараты, такие как Триметазидин, Убидекаренон, Гипоксен и Кверцетин, можно в полной мере считать средствами патогенетической терапии и профилактики сердечно-сосудистых патологий.

Список литературы

1. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Качество жизни. - М. Медицина. 2003. С. 16-24.
2. *Аронов Д.М.* Применение коэнзима-Q10 в кардиологической практике // РМЖ. Т. 12. № 15. 2004. С. 905-909.
3. *Гришин Е.В.* Ускорение утилизации лактата под влиянием гипоксена после Напряженной мышечной работы // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 2008. № 2. С. 158-161.
4. *Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В.* Фармакология и лекарственная терапия / под ред. В.К. Лепяхина. - М. Эксмо. 2009. С. 10-15.
5. *Косарев В.В., Бабанов С.А.* Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. - Самара. «Офорт». 2010. 140 с.

6. *Мухин В.П.* Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии // Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 21-28.
7. *Морозова Т.Е.* Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике // Лечащий врач. Кардиология. 2008. С. 1-12.
8. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. 2000. № 6. С. 4-8.
9. Российские рекомендации, разработанные группой экспертов ВНОК. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. - М. 2007. 146 с.
10. Российские рекомендации, разработанные группой экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. - М. 2009. 37 с.
11. *Селезнева А.И.* Противоишемические, кардиопротективные и антигипертензивные свойства нового антиоксидантного препарата Валокор-Q10 (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. - СПб. 2013. 23 с.
12. *Смирнов В.С., Кузьмич М.К.* Монография. Гипоксен. - СПб-М. ФАРМиндекс. 2001. С. 34-36.
13. *Сыркин А.Л., Добровольский А.В.* Антиишемические препараты метаболитического действия // Consilium Medicum. 2002. № 4 (11). С. 572-575.
14. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г.* Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваск. тер. и проф. 2005. № 4 (1). С. 4-9.
15. *Galindo P., González-Manzano S., Zarzuelo M.J., Gómez-Guzmán M., Quintela A.M., González-Paramás A., Santos-Buelga C., Pérez-Vizcaíno F., Duarte J., Jiménez R.* Different cardiovascular protective effects of quercetin administered orally or intraperitoneally in spontaneously hypertensive rats // Food Funct. 2012. Vol. 3. № 6. P. 643-650.
16. *Lim S.C., Tan H.H., Goh S.K., Subramaniam T., Sum C.F., Tan I.K., Lee B.L., Ong C.N.* Oxidative burden in prediabetic and diabetic individuals: evidence from plasma coenzyme Q(10) // Diabet Med. 2006. Vol. 23. № 12. P. 1344-1349.
17. *Mohr D., Bowry V.W., Stocker R.* Dietary supplementation with coenzyme Q10, results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation // Biochim. Biophys. Acta. 1992. Vol. 1126. P. 247-254.
18. *Rosenfeldt F.L., Haas S.J., Krum H., Hadj A., Ng K., Leong J.Y., Watts G.F.* Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials // J. Hum. Hypertens. 2007. Vol. 21 (4). P. 297-306.
19. *Selye E., Bajus S. Grasso.* Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat // Angiology. N 2. 1960. P. 398-407.
20. *Tiano L., Belardinelli R., Carnevali P., Principi F., Seddaiu G., Littarru G.P.* Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study // Eur. Heart. J. 2007. N 28(18). P. 2249-2255.

Anti-ischemic properties of metabolic drugs in the experiment

A.I. Selezneva, I.E. Makarenko, A.E. Kastornova, S.V. Khodko,
M.A. Kovaleva

In this article the comparative characteristic efficacy of medicines basic therapy of coronary heart disease and metabolic drugs action in experimental myocardial infarction. The studies established pathogenetic orientation metabolic efficiency means and expediency and necessity of their treatment-and-prophylactic use in cardiovascular diseases.

Key words: ischemia, metabolic means, experiment, neovascularization.