



Therapia

український медичний вісник

ISSN 1990-6617

Засновано у січні 2006 року

12 номерів на рік

■ Значение элементов синергической политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Капикор

Данный репринт статьи напечатан издательством Therapia. Український медичний вісник



Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ТОВ «Український медичний вісник»

Несмотря на то что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как назначать препарат, необходимо ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

5 (98) 2015

Значение элементов синергической политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Капикор

И.А. Зупанец, д-р мед. наук, С.К. Шебеко, канд. фарм. наук, И.А. Отришко, канд. фарм. наук, Национальный фармацевтический университет

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. Так, согласно оценкам, в 2012 г. от ССЗ умерло 17,5 млн чел., что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого количества 7,4 млн чел. умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 млн чел. — вследствие инсульта. Более 75% случаев смерти от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [12, 13, 16, 28]. Поэтому на сегодняшний день эффективная профилактика и лечение ишемических состояний являются одними из приоритетных составляющих научных изысканий ученых в области клинической и экспериментальной фармакологии.

Современные принципы терапии ишемических состояний

В настоящее время терапия ишемических состояний включает взаимодополняющее сочетание двух концепций — гемодинамической и метаболической (рис. 1), в основе которых лежат различные механизмы действия препаратов [2, 11, 17].

Гемодинамическая концепция включает мероприятия, направленные на коррекцию дисфункции эндотелия сосудов, компенсацию нарушенного кровообращения и увеличение транспорта кислорода и энергетических субстратов. Под метаболической терапией в кардиологии понимают улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита (КМЦ) путем фармакологического управления процессами

образования и переноса энергии на уровне самой клетки без влияния на перфузию сердечной мышцы и гемодинамические параметры (частота сердечных сокращений, пред- и постнагрузка) [1, 15].

На сегодняшний день не вызывает сомнения важная и самостоятельная роль эндотелия в развитии и прогрессировании ишемических состояний, как основного фактора гемодинамических нарушений [3]. Эндотелий — гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела в виде тонкой полупроницаемой мембраны, выстилающей изнутри сердце и сосуды и непрерывно вырабатывающей огромное количество важнейших биологически активных веществ. В привычном человеческому сознанию виде эндотелий представляет собой орган массой, равной массе пяти нормальных сердец с количеством клеток 1 трлн и общей площадью поверхности, равной площади 6 теннисных кортов [20].

Для обеспечения эффективного функционирования сердечно-сосудистой системы необходимо бесперебойное энергоснабжение ткани миокарда, которое в условиях физиологической нормы осуществляется за счет анаэробного окисления глюкозы на 2%, аэробного — на 20–40% и β -окисления жирных кислот ЖК — на 60–80%, требующего значительно большего количества кислорода [10, 13].

При развитии ишемии в миокарде процессы гликолиза угнетаются, особенно аэробный (до 10%), и активируется процесс окисления ЖК. Данное явление носит характер «замкнутого круга», поскольку использование в качестве

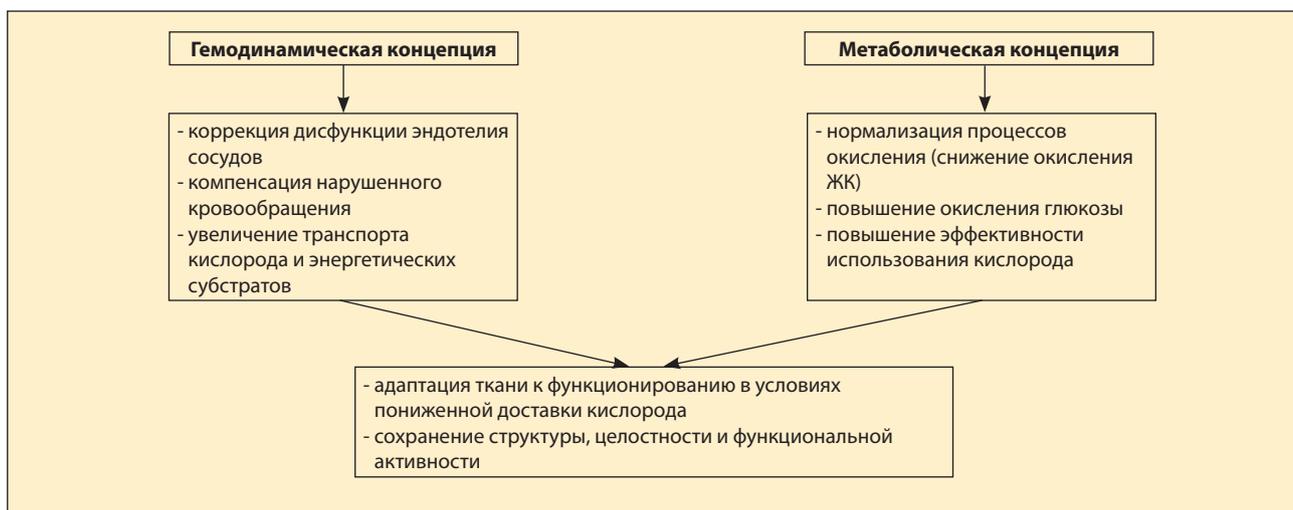


Рис. 1. Современные принципы терапии ишемических состояний

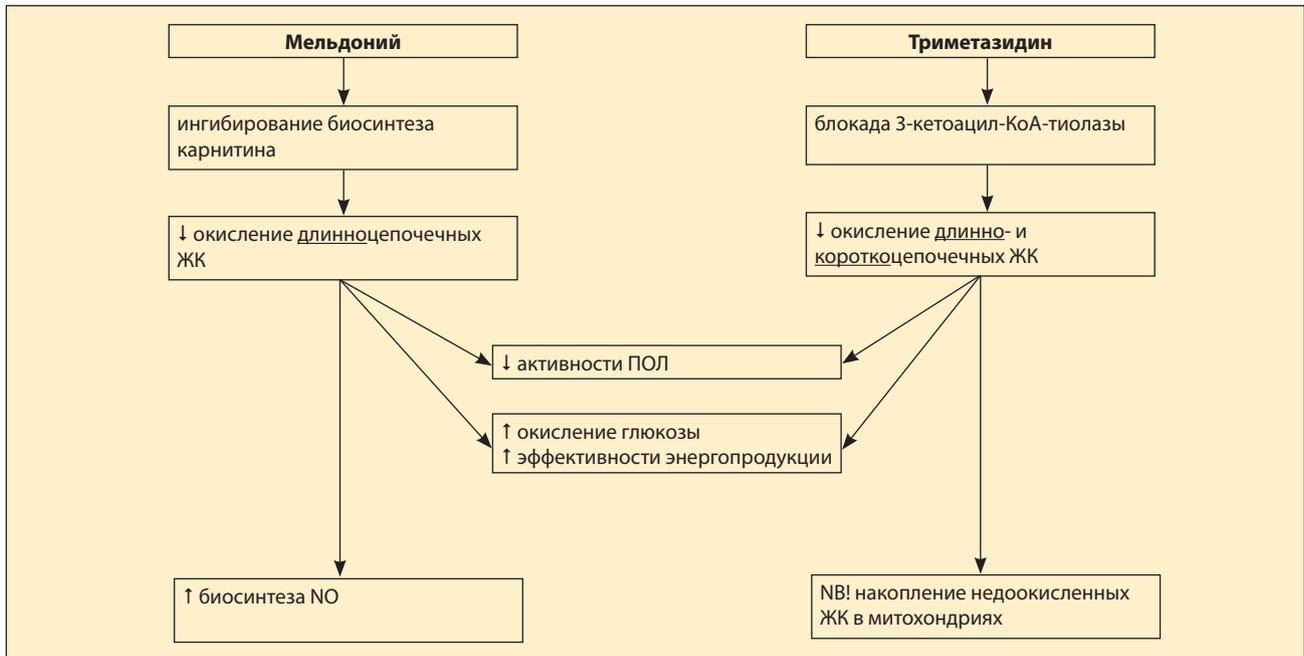


Рис. 2. Сравнительные элементы фармакодинамики мельдония и триметазида

основного энергетического субстрата ЖК приводит к снижению утилизации глюкозы, увеличению продукции ацил-КоА, и, как следствие, увеличению синтеза ЖК, что, в свою очередь, усиливает опять же процессы их окисления. При этом увеличивается потребление кислорода на 12–17%, накапливается продукт окисления ЖК — ацил-КоА, который и вызывает ацидоз в КМЦ, концентрацию ионов кальция, снижение синтеза аденозинтрифосфата, повышение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, как следствие, дисфункцию клеток. Все это обуславливает необходимость preconditionирования клеток, то есть их подготовки к существованию в условиях гипоксии, оптимизации ферментативных систем, повышению эффективности использования кислорода и т.д. [10, 13, 20].

Следует также отметить, что восстановление гемодинамики после периода ишемии неизбежно приводит к развитию синдрома реперфузии. Данное явление связано с неспособностью клеток утилизировать нахлынувший поток кислорода (для чего первоначально необходимо восстановить метаболические процессы внутри клеток). При этом происходит интенсивное образование активных форм кислорода, свободных радикалов, активируются процессы ПОЛ, происходит деструкция мембранных структур клеток и ткань вовлекается в оксидантный стресс. В связи с этим, совершенно очевидно, что в комплексную терапию ишемических состояний наряду со средствами, восстанавливающими гемодинамику и эндотелиальную дисфункцию, необходимо включать препараты метаболической коррекции, обеспечивающие цитопротекцию в условиях оксидантного стресса [26, 35, 39, 40].

Фармакодинамический взгляд на современные метаболические эндопротекторы

Учитывая многовекторность патогенеза ишемических состояний, в последнее время внимание специалистов привлекают препараты политропного действия.

Большинство средств данного класса обладают метаболическим характером воздействия на ишемизированные ткани. Наиболее известными среди них на сегодняшний день являются мельдоний и триметазидин [5, 7, 9, 15, 33, 36].

Оба препарата снижают интенсивность процессов окисления ЖК, усиливают гликолиз и повышают, таким образом, эффективность энергопродукции клеток в условиях ише-

мии. Однако сравнительный анализ механизмов их действия дает возможность выявить у мельдония ряд преимуществ (рис. 2).

Прежде всего, снижая окисление только длинноцепочечных ЖК, мельдоний не приводит к накоплению недоокисленных ЖК в митохондриях, в отличие от триметазида. Кроме того, мельдоний способствует активации биосинтеза оксида азота (NO) и связанной с этим вазодилатации. Следует отметить, что скорость наступления данного эффекта, а также степень его выраженности, недостаточно высока [4, 6, 8, 14, 18, 34, 37].

Препарат Капикор: основы фармакодинамики

В связи с изложенными выше подходами к коррекции ишемических состояний и определенными недостатками монопрепарата мельдония (низкая скорость и степень выраженности эффекта вазодилатации), научный интерес представляет модификация его фармакологических свойств субстанцией γ -бутиробетаина (ГББ), что лежит в основе разработки препарата Капикор (рис. 3).

Сам по себе мельдоний ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу и, таким образом, снижает синтез карнитина из эндогенного ГББ. С одной стороны, это приводит к снижению транспорта длинноцепочечных ЖК через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных ЖК, усиливает гликолиз и эффективность использования кислорода. С другой — вызывает накопление эндогенного ГББ, повышение биосинтеза NO и, как следствие, вазодилатацию [11, 19].

Однако в бинарном механизме действия мельдония метаболическая составляющая более выражена, чем вазодилатирующая и комбинирование его с ГББ компенсирует данный недостаток. Добавление экзогенного ГББ на фоне угнетения его превращения в карнитин, вызванного мельдонием, приводит к его быстрому и значительному накоплению, усилению синтеза NO и высокой скорости развития вазодилатирующего эффекта. Следует отметить, что данный эффект реализуется не только через неизмененный субстрат ГББ, но и через его метаболиты — эфиры (этиловый и метиловый), которые по силе действия значительно превосходят сам ГББ [21–23, 25, 29–31].

Наглядной иллюстрацией значения ГББ и его метаболитов в плане скорости и степени выраженности вазодилатирующей

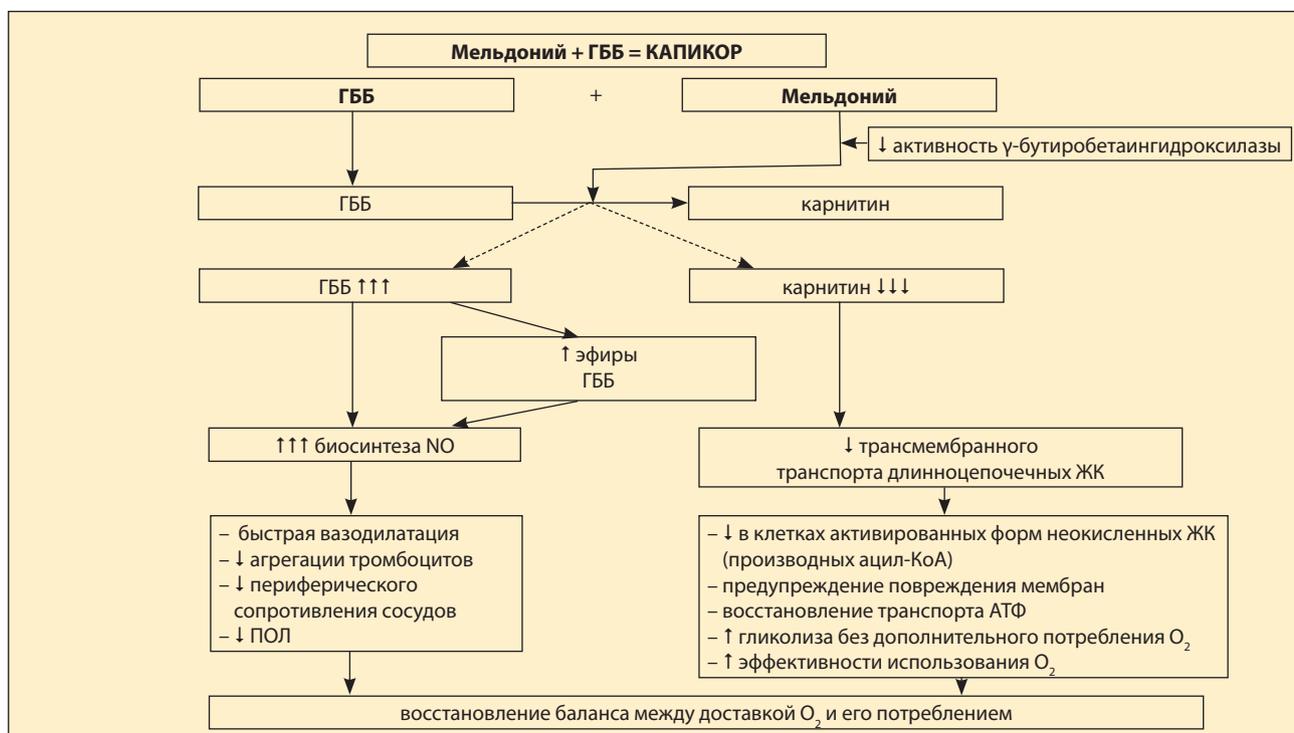


Рис. 3. Основные составляющие элементы фармакодинамического синергизма препарата Капикор

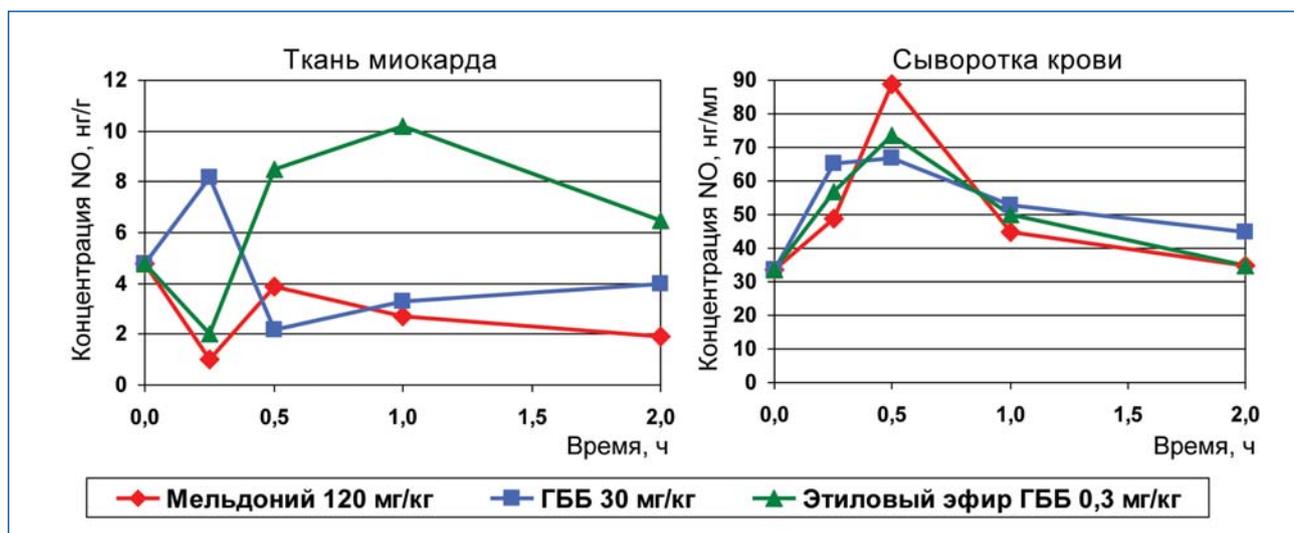


Рис. 4. Влияние мельдония, ГББ и его эфиров на синтез NO

шего эффекта в фармакодинамическом профиле Капикора являются результаты изучения влияния мельдония, ГББ и его эфиров на синтез NO в сыворотке крови и ткани миокарда (рис. 4) [27].

В данном исследовании было показано, что как в миокарде, так и в крови наибольшая концентрация NO в точке 15 мин возникает именно под влиянием ГББ. Далее в тканях миокарда наибольшую активность проявляет этиловый эфир ГББ, а в крови — мельдоний. Следует отметить, что этиловый эфир ГББ использовали в 100-кратно меньшей дозе, чем сам ГББ, и при этом по эффективности он ему не только не уступал, но в миокарде значительно превосходил. Следовательно, именно добавление экзогенного ГББ к мельдонию в Капикоре обеспечивает высокую скорость и степень воздействия на синтез NO и вазодилатацию в механизме действия комбинированного препарата [24, 27, 32, 38].

Итак, обобщая элементы фармакодинамики препарата Капикор, следует отметить, что это комбинированный

антиишемический цереброкардиоваскулярный препарат, восстанавливающий функцию эндотелия. Учитывая имеющиеся виды фармакодинамического синергизма и исходя из изложенного выше, можно сделать вывод, что синергическая политропность фармакологического действия препарата Капикор достигается путем взаимного потенцирования монокомпонентов, имеющих различные механизмы действия, но обеспечивающих одинаковый эффект.

Таким образом, на сегодняшний день Капикор является оригинальной, достойной альтернативой имеющимся на фармацевтическом рынке метаболитическим эндопротекторам. Это препарат с многовекторными элементами фармакодинамики, что дает возможность оптимизировать подходы к лечению ишемических состояний в современной кардио- и неврологической практике, а, следовательно, повысить комплаентность пациентов к лечению и информированность специалистов медицины и фармации в рамках проведения фармацевтической опеки врача и пациента.

Список литературы находится в редакции (40 источников)