

ДУ «ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ
ім. Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА НАМН УКРАЇНИ»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ВІК-ЗАЛЕЖНІЙ ПАТОЛОГІЇ –
ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА, ЛІКУВАННЯ»

Сателітний симпозіум

ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ТА НОВІ МОЖЛИВОСТІ АНТИШЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Засідання товариства
неврологів м. Києва

12 листопада 2015 р.
м. Київ



CAPICOR®

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СИНЕРГИЗМА В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Зупанец И.А., Шебеко С.К.

Национальный фармацевтический университет (г. Харьков)

Основной причиной в структуре общей смертности населения являются заболевания сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ на их долю приходится 48,0 % от всех случаев преждевременной смерти, что в 2008 г. составило 17 млн., а к 2030 г. прогнозируемо увеличится до 25 млн.^[7] В связи с этим актуальность поиска и внедрения эффективных средств коррекции ишемических состояний не вызывает сомнений.

В современной антиишемической терапии широко известна метаболическая концепция, подразумевающая нормализацию окислительных процессов и, как следствие, повышение эффективности использования кислорода^[2]. Однако же исследования последних лет доказали чрезвычайную важность гемодинамической концепции, заключающейся в коррекции дисфункции эндотелия сосудов и компенсации, нарушенного кровообращения^[1]. В конечном итоге оба подхода усиливают адаптацию тканей к функционированию в условиях пониженной доставки кислорода и, как следствие, способствуют сохранению их структуры, целостности и функциональной активности^[3].

Интересным решением в плане оптимизации антиишемической терапии путем комбинирования метаболической и гемодинамической концепций является сочетанное применение предшественников и аналогов карнитина – мельдония и γ -бутиробетаина (ГББ).

Мельдоний является известным кардио- и нейропротектором, ингибирующим γ -бутиробетаингидроксилазу и, таким образом, снижающим синтез карнитина из ГББ^[5,6]. С одной стороны это приводит к уменьшению транспорта длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных жирных кислот, усиливает гликолиз и эффективность использования кислорода^[5]. С другой стороны это приводит к накоплению

ГББ, повышению биосинтеза оксида азота (NO) и вазодилатации [4]. Однако же, в бинарном механизме действия мельдония метаболическая составляющая более выражена, чем вазодилатирующая и комбинирование его с ГББ компенсирует данный недостаток. Добавление ГББ на фоне угнетения его превращения в карнитин, приводит к его резкому накоплению в ишемизированных тканях, усилению синтеза NO и высокой скорости развития вазодилатирующего эффекта, что, в свою очередь, в еще большей степени усиливает метаболическую составляющую фармакодинамики данной комбинации.

Представленная концепция легла в основу разработки оригинального регулятора функции сосудистого эндотелия – препарата «Капикор», объединившего в себе достоинства метаболического цитопротектора мельдония и эндотелиального корректора ГББ.

Все вышеизложенное обусловило целесообразность проведения ряда экспериментальных исследований по углубленному сравнительному изучению специфической активности препарата Капикор, для уточнения механизмов его кардио- и церебропротекторного действия, а также особенностей влияния на эндотелиальную дисфункцию в условиях развития экспериментального поражения миокарда и головного мозга у лабораторных животных.

На предварительном этапе исследований были установлены средние эффективные дозы Капикор как для моделей поражения миокарда, так и для моделей поражения головного мозга у животных, которые составили 70,2 и 56,5 мг/кг по сумме действующих веществ соответственно.

Дальнейшие исследования препарата Капикор были посвящены углубленному изучению кардио- и церебропротекторных свойств на моделях доксорубициновой кардиомиопатии и острого нарушения мозгового кровообращения у крыс. При этом помимо стандартных параметров, отражающих течение модельной патологии, особый интерес представляло влияние Капикора на маркеры эндотелиальной дисфункции, состояние ультраструктуры тканей миокарда, а также результаты иммуногистохимического изучения процессов апоптоза в тканях головного мозга животных.

В условиях развития доксорубициновой кардиомиопатии у крыс Капикор в дозе 70,2 мг/кг оказывал выраженное кардиопротекторное действие, которое проявлялось снижением летальности животных, улучшением их общего физического состояния и показателей ЭКГ, снижением интенсивности свободнорадикальных и воспалительно-деструктивных процессов, сохранением морфо- и ультраструктуры миокарда.

При остром порушенні мозгового кровообігу у крыс Капикор в дозі 56,5 мг/кг забезпечував збільшення виживаності тварин, регрес проявлених неврологічних дефіцитів, уповільнював розвиток вільнорадикального окислення, забезпечував збереження якості та кількості структури тканин головного мозку, функціональних можливостей нейронів в зоні ішемії, запобігав їх некрозу та прискорював розвиток процесів апоптозу.

Результати вивчення маркерів ендотеліальної дисфункції свідчать про те, що Капикор надійно підвищує в біоматеріалі тварин NO-синтази III типу в разі ураження міокарда та I типу в разі ураження головного мозку. Подібна тенденція підтверджує посилення синтезу NO і, як наслідок, вазодилатації на фоні дисфункції судинного ендотелію. Також в обох експериментах було доведено, що Капикор надійно знижує в біоматеріалі крыс NO-синтази II типу, що з точки зору патологічних процесів носить позитивний характер, оскільки цей вид NO-синтази спричиняє гіперпродукцію NO і утворення радикалів пероксинітриду, які, в свою чергу, викликають посилення процесів ПОЛ, руйнування тканин і апоптоз клітин. Крім цього було виявлено, що Капикор надійно знижує вміст ендотеліну-1, який відображає процеси вазоконстрикції. Також Капикор нормалізує вміст васкулоендотеліального фактора росту, який відображає ступінь гіпоксії клітин міокарда і головного мозку, а також, пов'язану з цим, інтенсивність проліферації ендотелію судин. За сукупності вивчених параметрів Капикор надійно перевищував активність препаратів порівняння – Милдронату і ГББ. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що в основі високої ефективності препарату Капикор по впливу на дисфункцію ендотелію судин і вазодилатацію лежить явище потенціювання ефектів його монокомпонентів.

Таким чином, результати проведеного дослідження обґрунтовують доцільність подальшого клінічного вивчення Капикора з метою широкого впровадження в клінічну практику в якості засобу кардіо- і церебропротекторного дії для лікування захворювань серцево-судинної та центральної нервової систем.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов / Г.П. Арутюнов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 608 с.
2. Долженко М.Н. К вопросу о целесообразности применения метаболической кардиопротекции в эпоху доказательной медицины / М.Н. Долженко // Мистецтво лікування. – 2012. – № 2-3. – С. 3-6.
3. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 137-143.
4. Сьякте Н.И. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Олвазола – оригинального регулятора эндотелиальной функции / Н.И. Сьякте, М.Я. Дзинтаре, И.Я. Калвиньш // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 4-13.
5. Mildronate and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression / V. Klusa, U. Beitnere, J. Pupure et al. // Medicina (Kaunas). – 2013. – Vol. 49, No. 7. – P. 301-309.
6. Targeting carnitine biosynthesis: discovery of new inhibitors against γ -butyrobetaine hydroxylase / K. Tars, J. Leitans, A. Kazaks et al. // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, No. 6. – P. 2213-2236.
7. World Health Statistics 2012. – Geneva : WHO, 2012. – 176 p.