



Метаболическая коррекция в кардиологии: выбор оптимальной фармакотерапии.

Д.м.н. Лишневская Виктория Юрьевна, г. Киев.

**ГИПОКСИЯ ТКАНЕЙ –
ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ
ОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ**



ИНДЕКС ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

$$V_{O_2I} = CI \times Hb \times 1,34 \times (Ca_{O_2} - Cv_{O_2}) / 100 (//2)$$

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ:

- УВЕЛИЧЕНИЕ ЧСС
- УВЕЛИЧЕНИЕ АРТЕРИО-ВЕНОЗНОЙ РАЗНИЦЫ
- ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА
- ДИЛЯТАЦИЯ ПРИНОСЯЩИХ АРТЕРИОЛ
- АНАЭРОБНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ





-СЕРДЦЕ В ПОКОЕ УТИЛИЗИРУЕТ 75% КИСЛОРОДА

**-ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ «РАБОТАЮТ» НА
МАКСИМАЛЬНОМ ДИАМЕТРЕ**

-СЕРДЦЕ НЕ ИМЕЕТ РАЗВИТОЙ КОЛЛАТЕРАЛЬНОЙ СЕТИ

АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

-УМЕНЬШЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ

-УВЕЛИЧЕНИЕ ДОСТАВКИ КИСЛОРОДА ТКАНЯМ

-ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ УТИЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДА ТКАНЯМИ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ

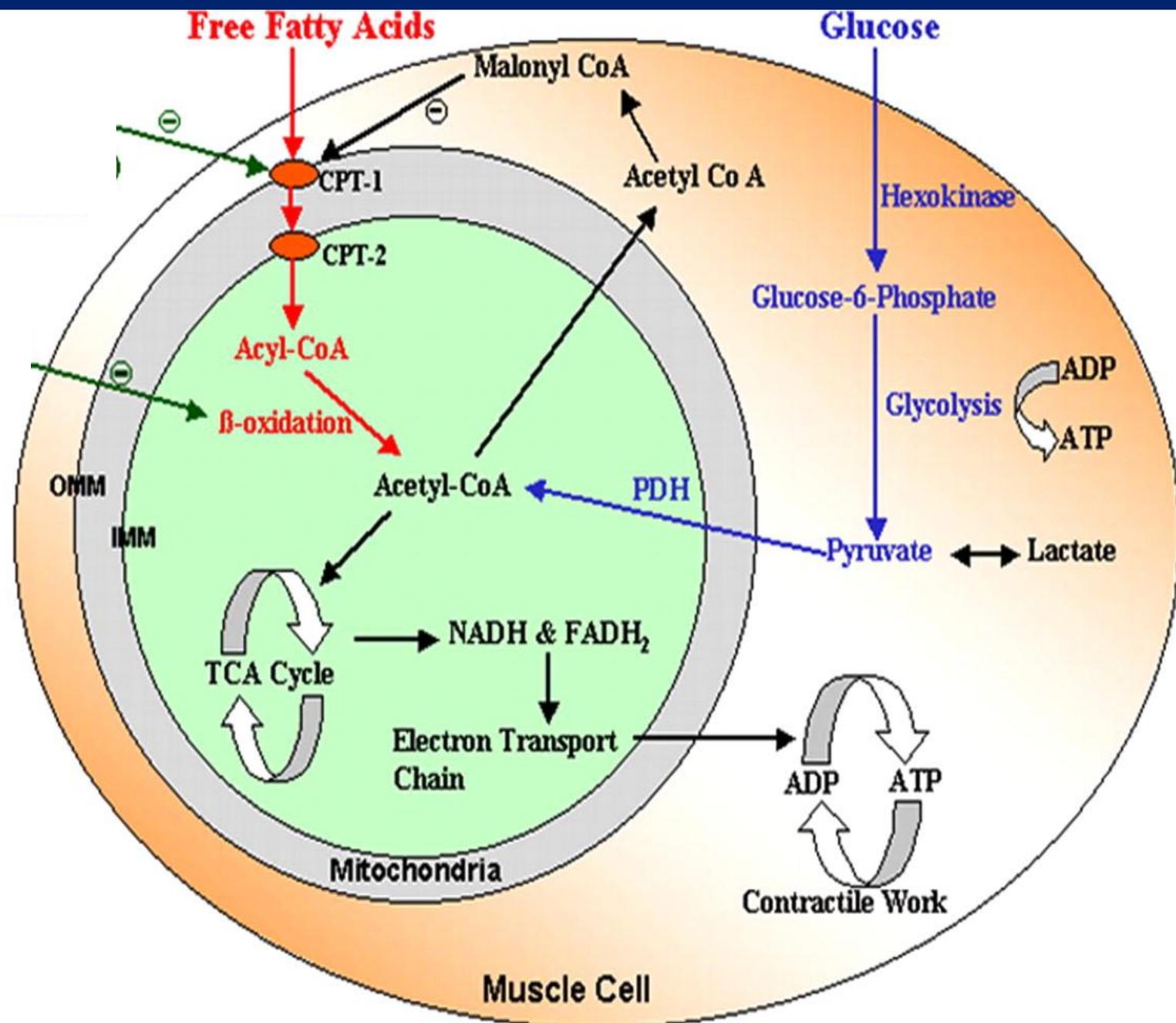


Основные источники АТФ

Свободные
жирные
кислоты (60-80%)
*Необходимо большое
Количество O₂!*

Глюкоза
(20-40%):

- аэробный гликолиз
- анаэробный
ГЛИКОЛИЗ



Aerobic Conditions

Ischaemic Conditions

Fatty Acids

Glucose

Fatty Acids

Glucose

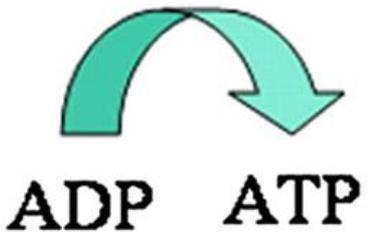


Mitochondria

O₂

Mitochondria

*60% reduction in
coronary blood
flow*



Myocardial Contraction

Myocardial Contraction

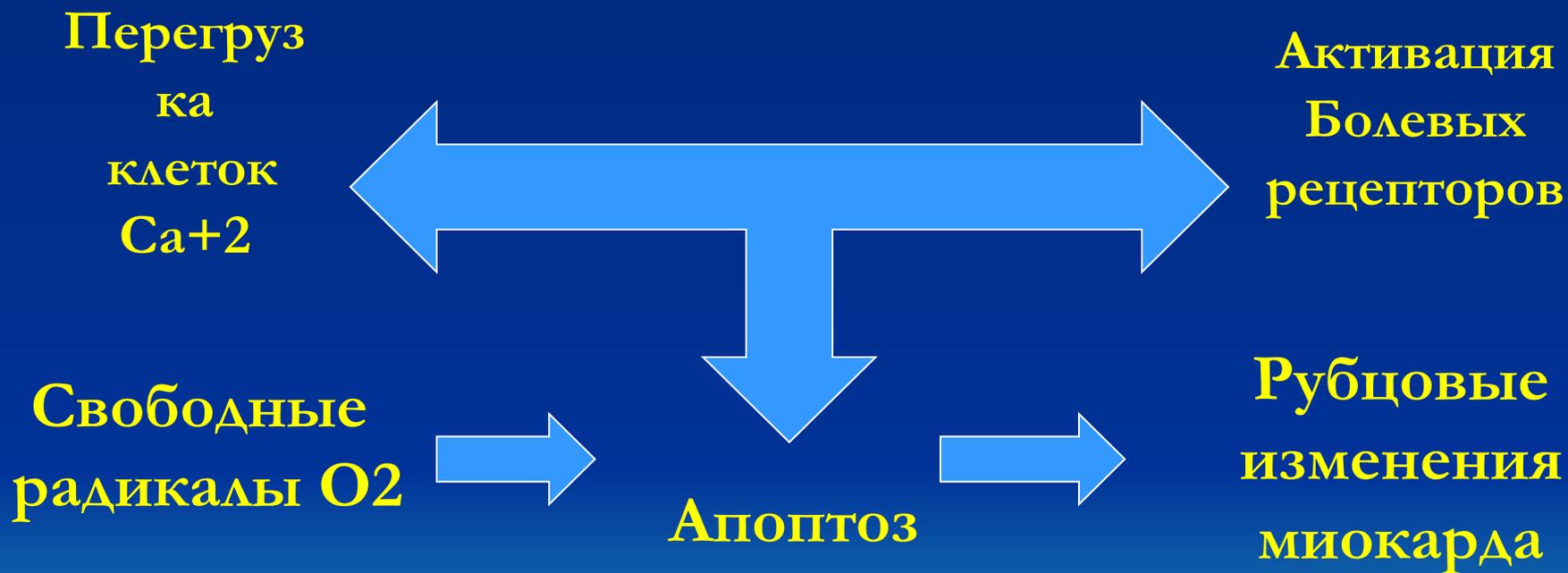
Отрицательные эффекты свободных жирных кислот

- блокируют окисление глюкозы в случае реперфузии ишемизированного миокарда
- недоокисленные жирные кислоты и избыток ацетил-коензима А вызывают контрактуру ишемизированного миокарда
- интенсивное окисление жирных кислот в миокарде в постишемический период снижает функциональные возможности сердца



При замедлении коронарного кровотока менее 0,56 мл/мин/кг массы миокарда единственным возможным механизмом синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз с образованием АТФ и лактата

ИЗБЫТОК ЛАКТАТА



ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНО- РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

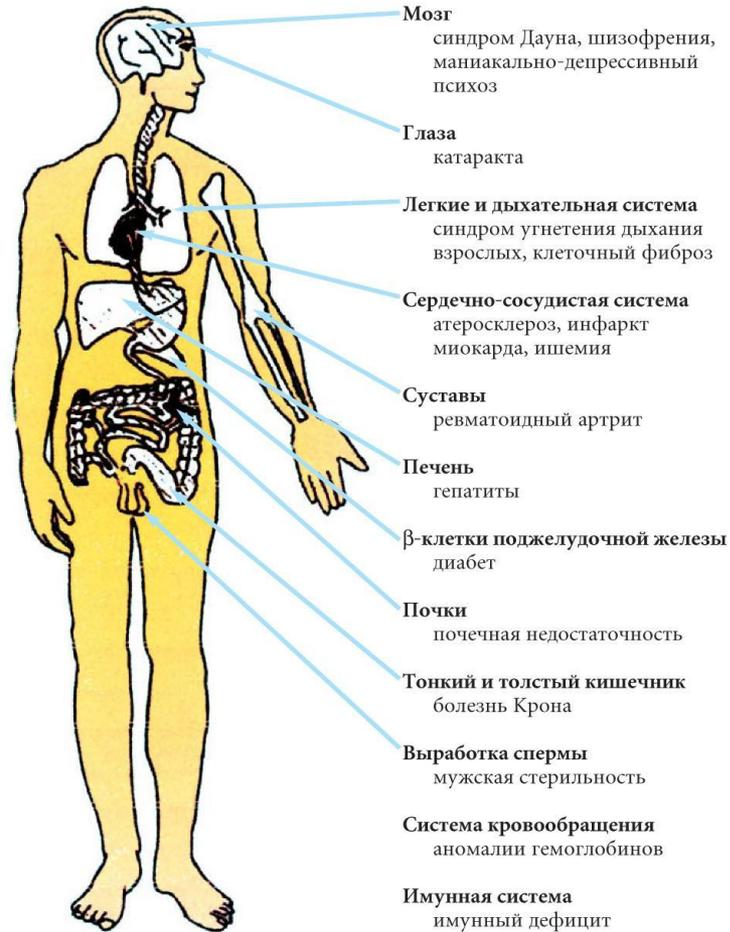
**В НОРМЕ: НЕОБХОДИМОЕ ЗВЕНО
МЕТАБОЛИЗМА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ
НОРМАЛЬНУЮ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**

- МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН;
- ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ, ОКИСЛЕНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ,
- МИКРОБИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ;
- ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, АККУМУЛЯЦИЯ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭНЕРГИИ;
- ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ, ПЕРЕДАЧУ ИНФОРМАЦИИ;

**ПРИ ПАТОЛОГИИ: УНИВЕРСАЛЬНАЯ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОСНОВА
ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

- НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ, СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ БИОМЕМБРАН;
- ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ, ЛИПИДОВ, НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И Т.Д.;
- НАРУШЕНИЕ БИОЭНЕРГЕТИКИ, РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ;
- ОБЩЕТОКСИЧЕСКОЕ И КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ;

Органы-мишени для свободных радикалов



ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ СТАЦИОНАРНОГО СОСТОЯНИЯ СВОБОДНО- РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

- ИЗБЫТОЧНОЕ ПОЯВЛЕНИЕ ИНИЦИАТОРОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ;
- СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ;
- КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ И КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУБСТРАТА ОКИСЛЕНИЯ, ЕГО ДОСТУПНОСТИ И СПОСОБНОСТИ ПОДВЕРГАТЬСЯ ОКИСЛЕНИЮ;

При многих заболеваниях при действиях негативных факторов среды - создаются благоприятные условия для нарушения свободно-радикального окисления.

Свободнорадикальный стресс:

- повреждение мембранных липопротеинов
- инактивация ферментов
- подавление деления клеток
- накопление инертных полимеров.

Еще в 1954 году Доктор Денхам Харман, профессор в отставке университета Небраски, высказал идею о связи причины развития некоторых заболеваний с повреждающим действием свободных радикалов на организм человека. Спустя сорок лет эта теория стала ведущей, объясняя причины возникновения и развития более шестидесяти видов различных заболеваний.

К числу которых можно отнести рак, атеросклероз, стресс, астма, артроз, варикозное расширение вен, болезни печени, почек, гипертензии, нарушение памяти, сахарный диабет и другие.



**ПРИНЦИПИАЛЬНО МОЖНО ВЫДЕЛИТЬ ДВА ОСНОВНЫХ
ДВА ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ:**

**-ОПТИМИЗАЦИЮ ПРОЦЕССОВ ОБРАЗОВАНИЯ И
РАСХОДА ЭНЕРГИИ**

**-НОРМАЛИЗАЦИЮ БАЛАНСА МЕЖДУ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И
АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

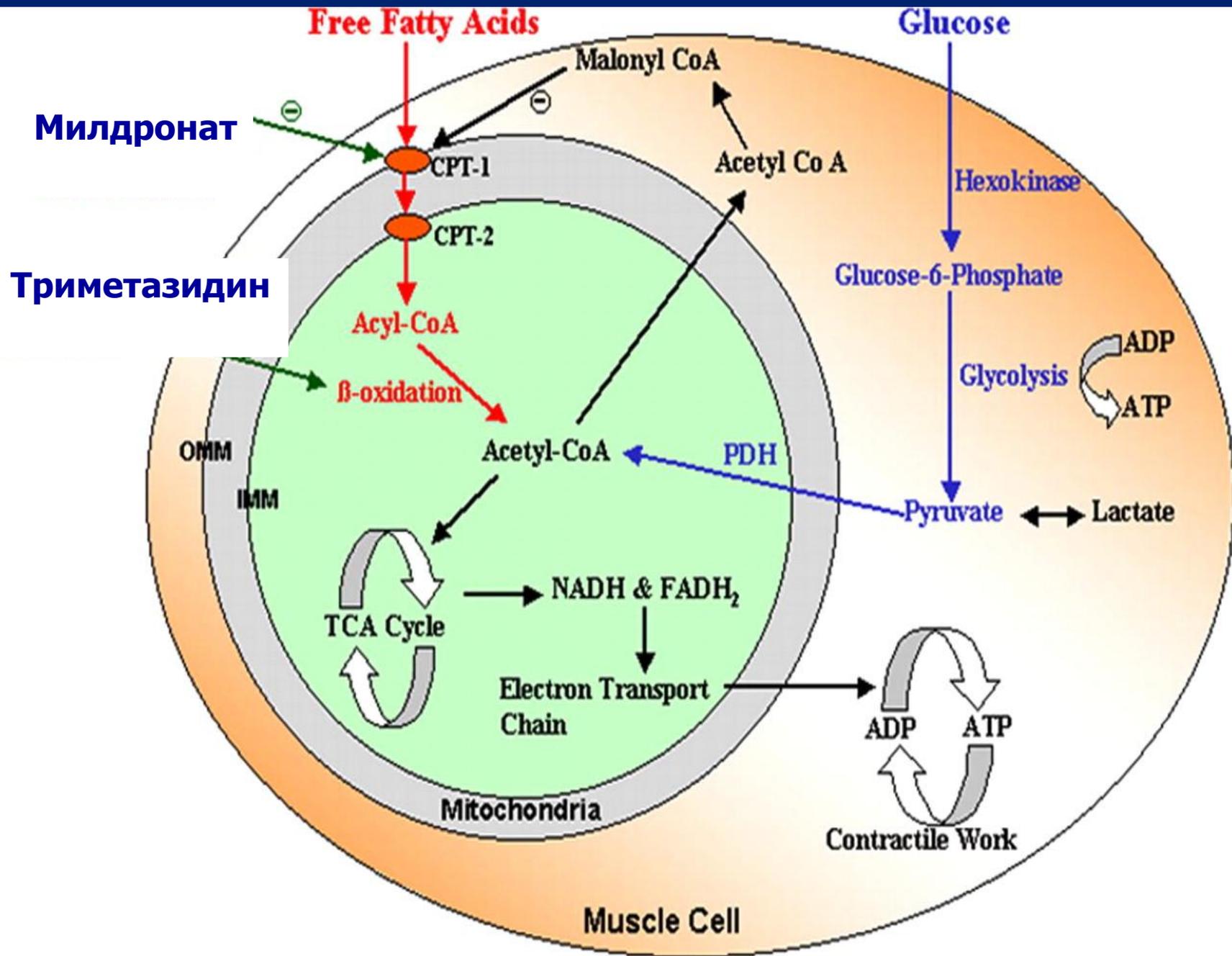


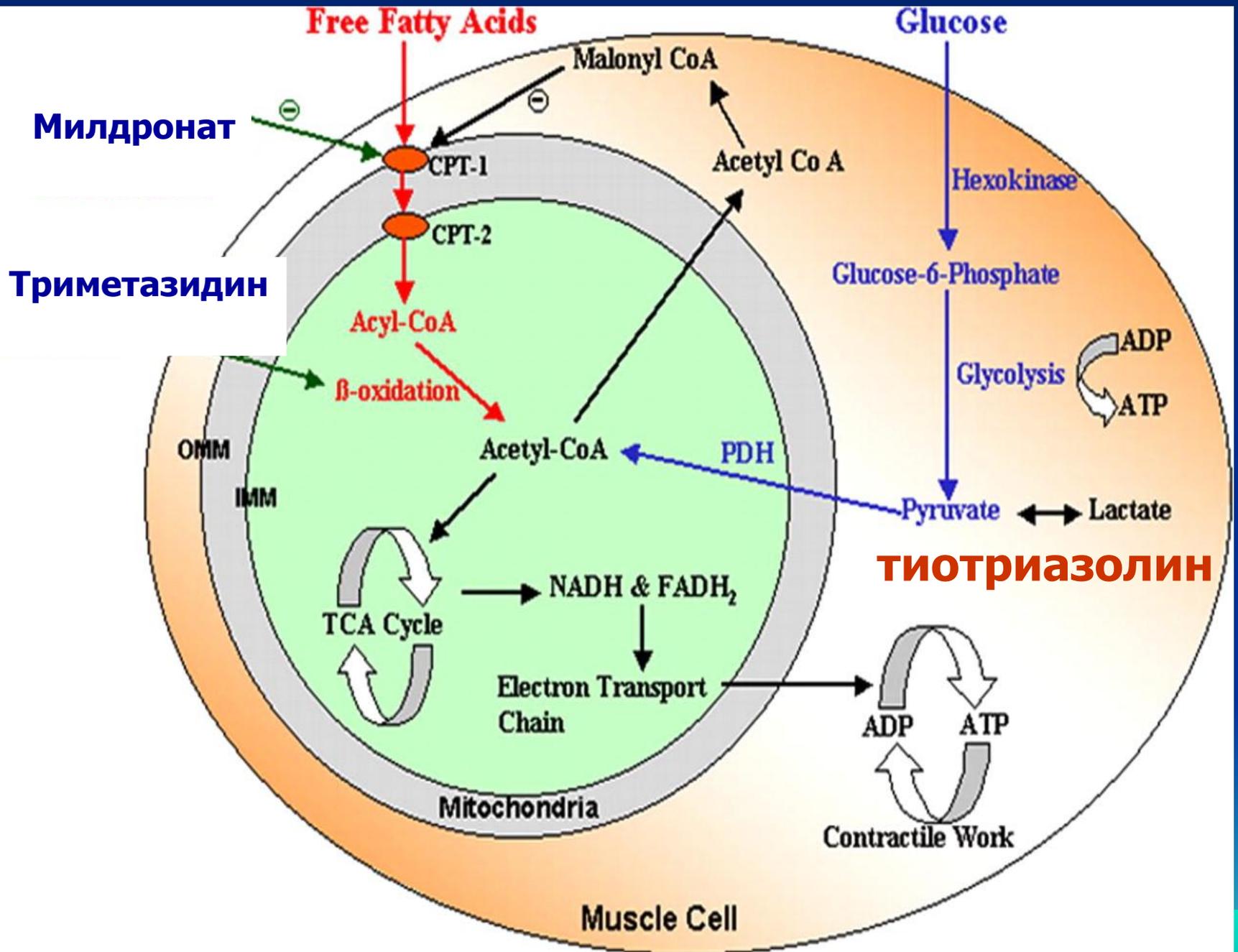
**ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ОКИСЛЕНИЯ
СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ТРИМЕТАЗИДИН,
РАНОЛАЗИН),**

**ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КАРНИТИН-
ПАЛЬМИТИНОВОГО КОМПЛЕКСА,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ПОСТКПЛЕНИЕ ЖИРНЫХ
КИСЛОТ В МИТОХОНДРИИ (МИЛДРОНАТ)**

**ПРЕПАРАТЫ, ЗАМЕЩАЮЩИХ МАКРОЭРГИ (АТФ,
РИБОКСИН).**







Тиотриазолин

- Усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза
- Снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ
- Тормозит образования активных форм кислорода, промежуточных и конечных продуктов окисления жирных кислот



РЕГУЛЯЦИЯ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- МЕХАНИЗМЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КОЛИЧЕСТВО И КАЧЕСТВО СУБСТРАТА ОКИСЛЕНИЯ И ЕГО ДОСТУПНОСТЬ;
- ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИНИЦИАТОРЫ ОКИСЛЕНИЯ, В ЧАСТНОСТИ, НА СОСТОЯНИЕ МЕТАЛЛОВ ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ;
- ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН;
- МЕХАНИЗМЫ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ НИЗКОЕ СОДЕРЖАНИЕ O₂ В ТКАНЯХ;

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

- ФЕРМЕНТЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ОБРАЗОВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА, КАТАЛАЗА И ДР.);
- СИСТЕМЫ, УТИЛИЗИРУЮЩИЕ ПЕРЕКИСНЫЕ ПРОДУКТЫ (ГЛУТАТИОН-ПЕРОКСИДАЗА, ГЛУТАТИОН-РЕДУКТАЗА И ДР.);
- ПЕРЕХВАТЧИКИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (МЕТИОНИН, ГИСТАМИН И Т.Д.)
- БИОАНТИОКСИДАНТЫ (ТОКОФЕРОЛ, УБИХИНОН, ЦЕРУЛОПЛАЗМИН И ДР.);

СКОРОСТЬ ОКИСЛЕНИЯ ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ НА ПОСТОЯННОМ УРОВНЕ СЛОЖНОЙ, МНОГОСТУПЕНЧАТОЙ СИСТЕМОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Свойства антиоксидантов:

- ❑ замедляют процессы старения и износа клеточных мембран и самих клеток, а следовательно, и всего организма в целом
- ❑ повышают устойчивость к воздействию радиации и других вредных факторов внешней среды
- ❑ усиливают иммунитет
- ❑ нормализуют функции сердечно-сосудистой и нервной систем
- ❑ обладают антиканцерогенным действием.



Классификация антиоксидантов:

- 1. Антирадикальные средства ("скэвинджеры" - от англ. "scavengers" - мусорщики):
 - 1.1. Эндогенные соединения: а-токоферол (витамин Е), кислота аскорбиновая (витамин С), ретинол (витамин А), б-каротин (провитамин А), убихинон (убинон).
 - 1.2. Синтетические препараты: ионол (дибунол), эмоксипин, пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен).
- 2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы: супероксиддисмутаза (эрисод, орготеин), натрия селенит.
- 3. Блокаторы образования свободных радикалов: аллопуринол (милурит) , антигипоксанты .

Основными показаниями к применению антиоксидантов являются избыточно активированные процессы СРО, сопровождающие различную патологию.

Антиоксидантный механизм действия Тиотриазолина

- 1. Активизирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, антиперекисный фермент – глутатионпероксидазу**
- 2. Способствует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – токоферола**
- 3. Активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы ПОЛ**
- 4. Тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции ПОЛ в патологически измененных тканях, защищая структурно-функциональную целостность мембран гепато- и кардиомиоцитов.**



Фармакологические СВОЙСТВА

ТИОТРИАЗОЛИН - препарат, обладающий:

- антиоксидантной
- противоишемической
- мембраностабилизирующей
- антиаритмической
- иммуномодулирующей
- противовоспалительной
- холатостимулирующей
- противовирусной
- стимулирующей регенерацию клеток активностью.



Тиотриазолин - обладает следующими эффектами:

Кардиопротекторными	Гепатопротекторными
антиоксидантным	антиоксидантным
противоишемическим	противоишемическим
мембраностабилизирующим	мембраностабилизирующим
иммуномодулирующим	иммуномодулирующим
антиангинальным	противовоспалительным
антиаритмический	холатостимулирующим
кардиопротективным	гепатопротективным



Показания как кардиопротектора

- ❑ Острый инфаркт миокарда (крупно- и мелкоочаговый)
- ❑ Постинфарктная стенокардия
- ❑ Стабильная стенокардия напряжения (I-IV функц. классы)
- ❑ Постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз
- ❑ Наджелудочковые аритмии



Показания

Показания как гепатопротектора

- Хронический активный гепатит;
- Хронический персистирующий гепатит;
- Хронический холестатический гепатит;
- Желчекаменная болезнь;
- Печеночная недостаточность у больных с механической желтухой различной этиологии.
- Холецистит.



Показатели эффективности метаболической терапии в эксперименте и клинике:

1. уменьшение частоты и выраженности ангинозных приступов;
2. увеличение толерантности к физическим нагрузкам;
3. снижение дозы нитроглицерина;
4. ограничение и уменьшение зоны некроза (при инфаркте миокарда);
5. уменьшение частоты аритмий;
6. снижение функционального класса сердечной недостаточности;
7. увеличение выживаемости больных.



Клиническая характеристика больных с диагнозом «острый Q-инфаркт миокарда»

40 БОЛЬНЫХ



Базисная терапия

Нитраты
Бета-
блокаторы
Аналгетики

Антиаритмичес
кие препараты
(по требованию)

Базисная терапия

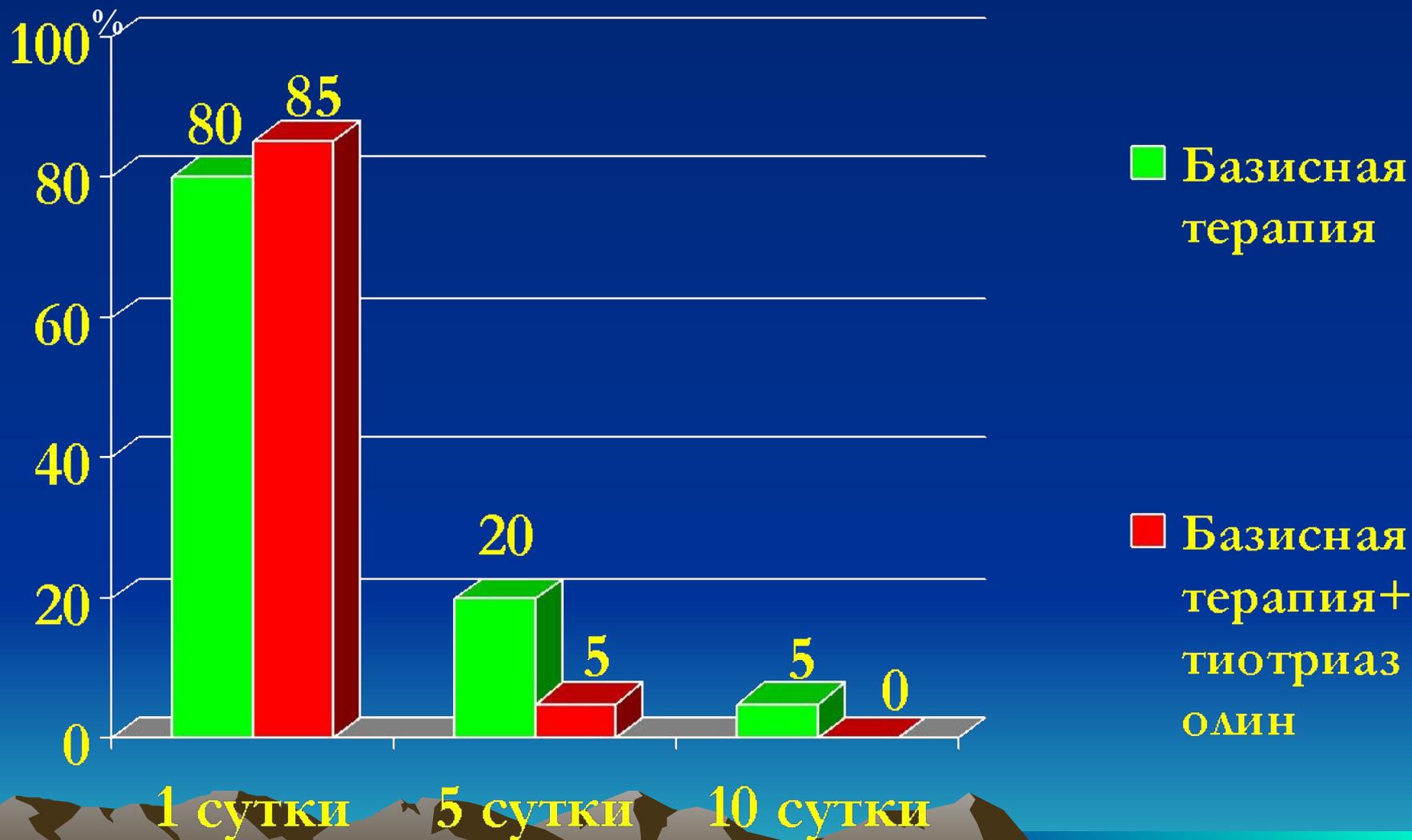
+

Тиотриазолин

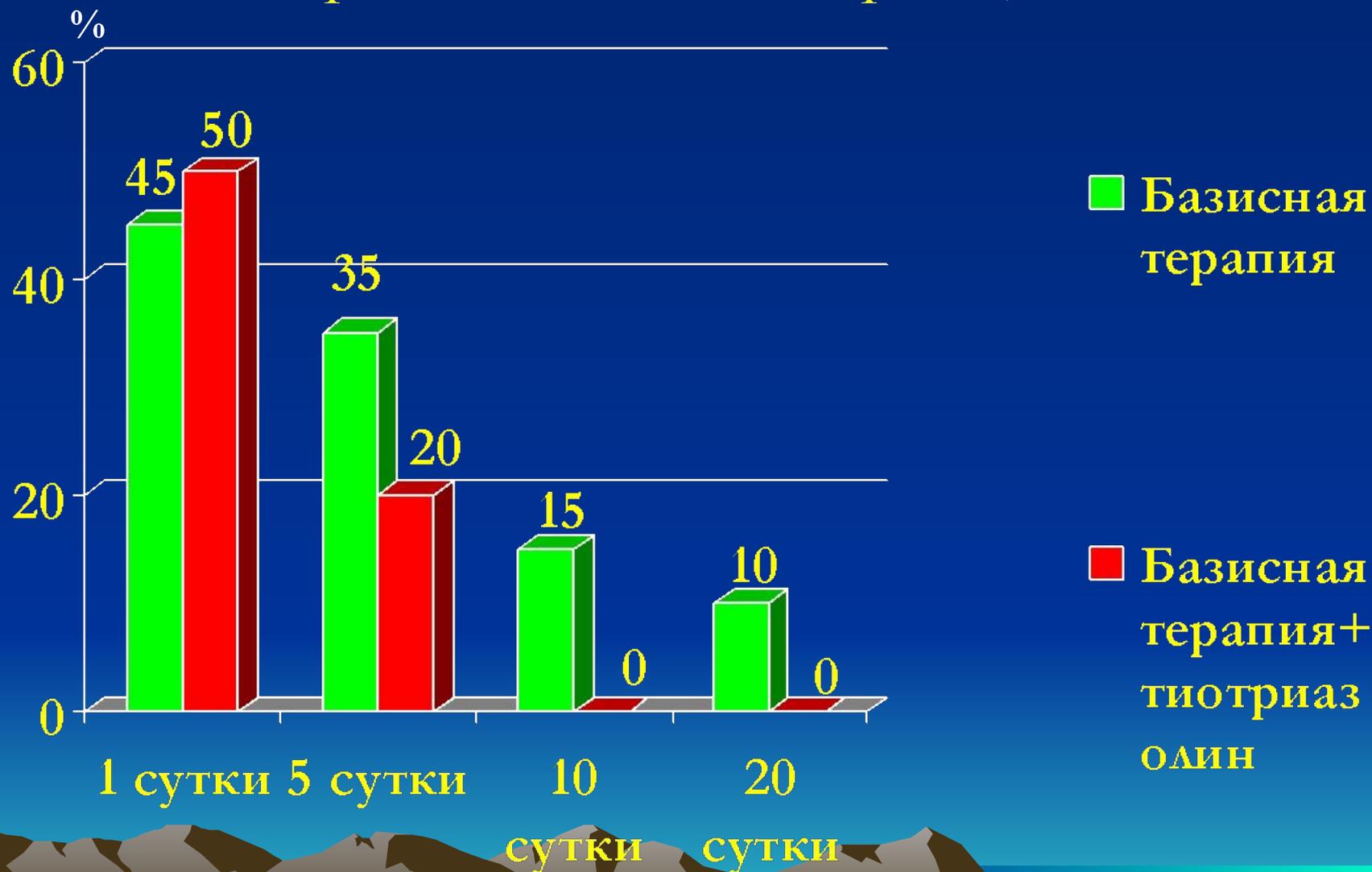
по схеме:

с 1-го по 5-й день по 2
мл 1% раствора в/м
три раза в день;
с 6-го по 20-й день по 1
табл. 3 раза в день
(300 мг)

Динамика болевого синдрома



Частота возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций



Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ у больных с нестабильной стенокардией в процессе лечения с включением тиотриазолина (основная группа) и без (контрольная группа) (Свищенко Е.П. и соавт. 2009)

БОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ

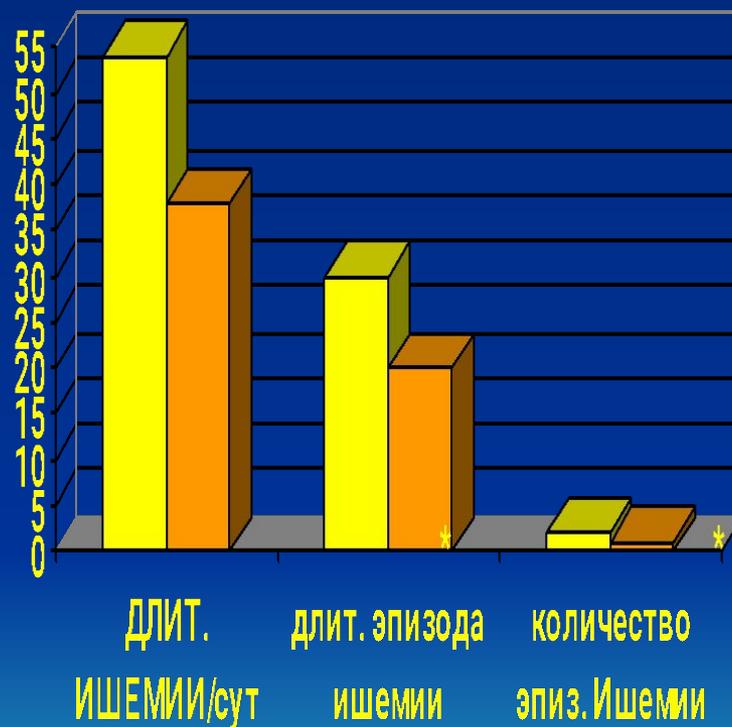
дельта %



■ тиотриазолин ■ контроль

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ

дельта %



■ тиотриазолин ■ контроль

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРИАЗОЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИБС (ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА) (Нетяженко В.З. и соавт., 2009)



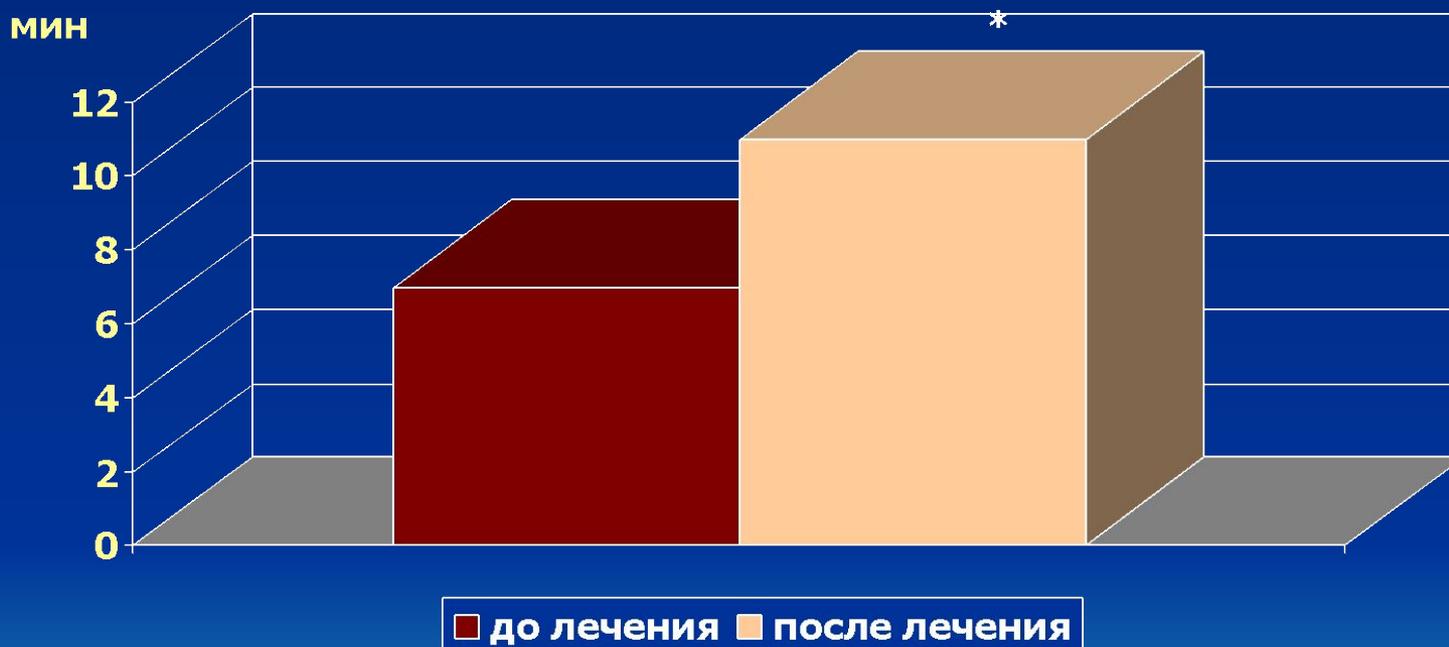
■ тиотриазолин ■ базисная терапия

АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРИАЗОЛИНА У БОЛЬНЫХ ИБС СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Длительность терапии: 3 месяца

Базисная терапия: бета-адреноблокаторы

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕСТА С ДФН



48% пациентов терапия тиотриазолином способствовала
уменьшению Ф.К. стабильной стенокардии

АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРИАЗОЛИНА У БОЛЬНЫХ ИБС СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Длительность терапии: 3 месяца

Базисная терапия: бета-адреноблокаторы

ВРЕМЯ СУТОЧНОЙ ИШЕМИИ



Сравнительная эффективность Тиотриазолина и Рибоксина (по данным тредмил-теста) у больных ИБС пожилого возраста.



Сравнительная эффективность Тиотриазолина и Рибоксина (по данным суточного мониторинга ЭКГ) у больных ИБС пожилого возраста.



“Сердце больше, чем насос. Оно также орган, который требует энергии для метаболизма.

Болезнь обмена, ишемия, должна идеально лечиться метаболической терапией”

*L.
Opie*

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !



ЛЮБВИ ВАМ !