

Кокарнит – новый комплекс метаболитических веществ

Трисветова Е.Л. - д.м.н., профессор., Лихачева А.Е; г. Минск

Создание новых лекарственных препаратов относится к закономерным процессам, обусловленным поиском наиболее эффективных средств для лечения заболеваний. В состав новых лекарственных препаратов включают как вновь синтезированные активные вещества, так и комбинации хорошо известных фармакологических средств. Комбинированные препараты нашли свою «нишу» при тяжелом течении заболеваний, полиморбидности, а также низкой приверженности пациентов к медикаментозному лечению.

Старение населения планеты, высокая степень урбанизации, ухудшающаяся экологическая обстановка обуславливают увеличение контингента людей с заболеваниями многих систем организма [1]. У пациента пожилого и старческого возраста наблюдается 5-6 заболеваний, лечение которых представляет трудности, поскольку требуется назначение 4-5 препаратов по каждой болезни.

Полиморбидность, возрастные особенности фармакодинамических эффектов, ограничения по применению максимальных доз препаратов рекомендованных для достижения целевых уровней основных показателей, реакции нежелательного взаимодействия применяемых лекарственных средств значительно усложняют выбор медикаментозного лечения. Решение проблемы находят в применении многоцелевой монотерапии основного заболевания с минимальной кратностью введения препарата [2].

На фармацевтическом рынке Беларуси появился Кокарнит (*World Medicine*), комбинированный препарат, предназначенный для метаболической терапии при болезнях сердца (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, инфаркт) и нервной системы (невриты, нейропатии, невралгии различного происхождения).

Кокарнит является кардионейропротектором, оказывающим активирующее действие на процессы аэробного окисления глюкозы, а также регулирующее влияние на процессы β -окисления жирных кислот. Препарат состоит из никотинамида, кокарбоксилазы, цианокобаламина, динатрия аденозинтрифосфата тригидрата.

Кокарбоксилаза является коферментом тиамин, взаимодействуя с протеином и ионами магния, входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующей карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. Кокарбоксилаза способствует образованию ацетил-кофермента А, регулирует углеводный обмен, улучшает трофические свойства нервной ткани.

Цианокобаламин обладает высокой биологической активностью и участвует в углеводном, белковом, липидном обменах. В организме цианокобаламин превращается в кофактор-кобамид, участвующий в синтезе многих ферментов. Поскольку кобамид участвует в переносе одноуглеродистых ферментов он является необходимым компонентом дезоксирибозы и ДНК, креатина, метионина.

Под действием цианокобаламина происходит регулирование реакций образования карнитина, который является переносчиком свободных жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий. Цианокобаламин, таким образом, является регулятором β -окисления жирных кислот, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий, обеспечивая уменьшение удельного веса процессов β -окисления жирных кислот в условиях ишемии.

Никотинамид, как и никотиновая кислота, относится к простетическим компонентам (коферменты) фермента кодегидразы I (НАДН) и кодегидразы II (НАДФ), являющихся переносчиками водорода и участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II участвует также в переносе фосфата. Никотинамид не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, при его применении не возникает покрасне-

ния кожных покровов и чувства прилива к голове, часто встречающихся в случае применения никотиновой кислоты.

Динатрия аденозинтрифосфата тригидрат (АТФ) относится к веществам, напоминающим по биологическому действию витамины и ферменты. Поскольку кокарнит является буферной системой, **АТФ** по принципу обратной связи препятствует преждевременному окислению ферментов препарата, и тем самым обеспечивает стабильность лекарственного средства.

Комбинация в одном препарате хорошо известных лекарственных средств, применение которых насчитывает десятилетия, обусловлена влиянием компонентов Кокарнита на метаболические процессы ишемизированного миокарда.

Одним из важных направлений в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) является терапия, влияющая на метаболизм миокарда в условиях ишемии и реперфузии, оказывающая цитопротективный эффект на кардиомиоциты, улучшающая кислородный обмен в ишемизированном миокарде [3].

У здоровых людей между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем наблюдается соответствие, обуславливающее нормальный метаболизм, и, следовательно, физиологическую деятельность клеток. Процессы энергообразования протекают в митохондриях кардиомиоцитов, составляющих значительный (30%) объем цитоплазмы.

Основным энергетическим субстратом клетки является аденозинтрифосфат (АТФ), который синтезируется в цикле трикарбонных кислот (цикл Кребса). Субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты (СЖК), окисление которых обеспечивает 60-80% синтеза АТФ и глюкозы (20-40% синтеза АТФ). Известно, в случае утилизации СЖК наблюдают максимальный выход энергии на единицу субстрата. При полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 молекул АТФ, при окислении одной молекулы глюкозы – 38 молекул АТФ, а при анаэробном гликолизе одной молекулы глюкозы выход составляет только 2 молекулы АТФ.

Подсчитано, что при использовании СЖК как субстрата эффективность энергообеспечения миокарда на 30% больше, чем при использовании глюкозы. Вместе с тем, утилизация СЖК сопряжена с более высоким потреблением кислорода, и при утилизации глюкозы количество АТФ на 1 моль поглощенного кислорода на 12 % больше, чем при утилизации СЖК.

Следовательно, в условиях нормального кровоснабжения миокарда и высоких резервных возможностей обеспечения его кислородом более эффективным путем энергообразования является утилизация СЖК, однако при ишемии миокарда предпочтительным субстратом является глюкоза [4].

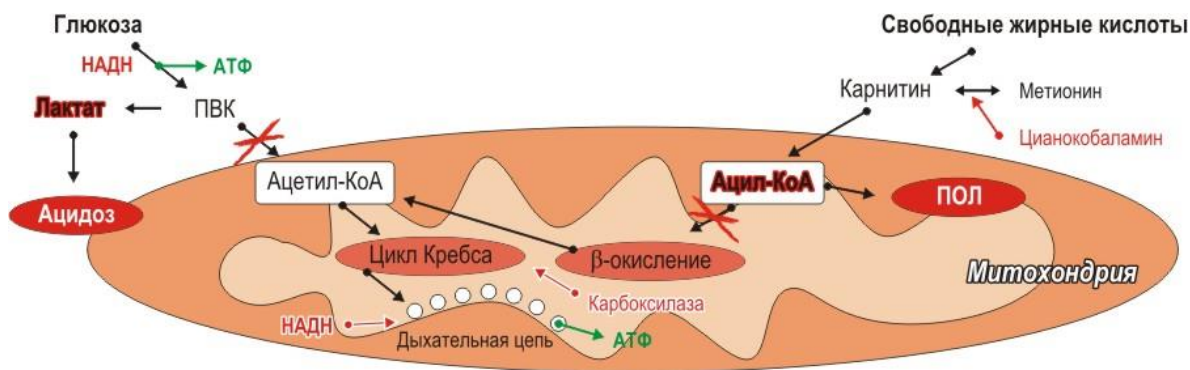
Атеросклероз коронарных артерий приводит к нарушению баланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем, в результате возникают расстройства перфузии миокарда и его ишемия. При снижении коронарного кровотока на 30-60% сохраняется роль окисления СЖК как основного субстрата энергетического метаболизма кардиомиоцитов [2]. Снижение концентрации СЖК в плазме способствует возрастанию утилизации глюкозы и лактата в результате повышения активности пирувата, а также увеличению скорости транспорта пирувата в митохондрии.

После применения никотиновой кислоты или ее производных, содержание СЖК в крови уменьшается примерно в 4 раза, при этом отмечают возрастание активности пирувата в сочетании с усилением гликогенолиза и увеличением скорости утилизации глюкозы в скелетных мышцах. Дефицит кислорода в кардиомиоците способствует накоплению промежуточных продуктов свободных жирных кислот – ацилкарнитина, ацил-КоА, угнетению пируватдегидрогеназы, снижению утилизации пирувата и превращению его в лактат. Лактат накапливается в цитозоле вместе с ионами водорода, обуславливая снижение внутриклеточного рН, и вызывая нарушение функции кардиомиоцита. К тому же промежуточные продукты обмена свободных жирных кислот

угнетают адениннуклеотидтранслоказу митохондрий, в результате подавляется перенос через мембрану митохондрий макроэргических фосфатов. Энергетический дефицит кардиомиоцитов усиливается и происходит дальнейшая активация гликолиза [5] (рис.1).

Метаболическое ишемическое повреждение, характеризуется снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов метаболизма: лактата, ионов водорода, свободных кислородных радикалов, ионов натрия и кальция, в результате развиваются необратимые морфологические процессы в клетке, которые приводят ее к гибели.

В случае ишемии миокарда происходит активация анаэробного гликолиза, обеспечивающего 2% необходимой для нормальной деятельности кардиомиоцита АТФ. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет свободных жирных кислот со сдвигом от окисления глюкозы к β -окислению свободных жирных кислот. Известно, что образование АТФ таким путем происходит с большим потреблением кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным.



НАДН-кофермент кодегидразы I никотинамидадениндинуклеотид, АТФ—аденозин трифосфат, ПВК - пируват, ПОЛ – перекисное окисление липидов.

Рисунок 1. Метаболизм кардиомиоцита при ишемии

Клеточный ацидоз, пероксидация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ обуславливают развитие электрофизиологической и функциональной недостаточности миокарда.

Метаболическая терапия в случае ишемии миокарда проводится с целью оптимизации процессов образования и расхода энергии, нормализации баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой (рис.2). Установлено, что фармакологические агенты, угнетающие окисление СЖК, уменьшающие содержание их в крови и поступление в кардиомиоциты, способствующие переносу пирувата в митохондрии, снижают риск гибели клеток миокарда, обусловленную ишемией, тем самым уменьшают степень функциональных нарушений сердца [6].

При применении Кокарнитита происходит усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ, уменьшается образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, нормализуются трансмембранные ионные потоки, уменьшается внутриклеточный ацидоз.

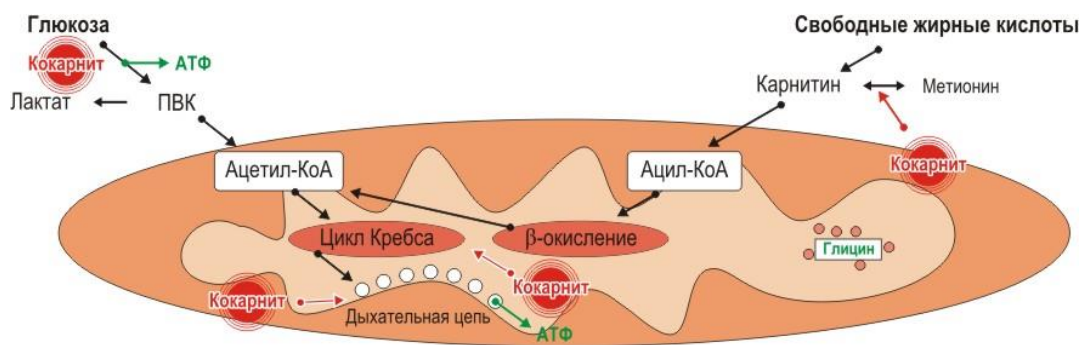


Рисунок 2 . Место кокарнита при метаболических нарушениях, вызванных ишемией миокарда

Эффекты Кокарнита повышают устойчивость мембран к гипоксическому повреждению.

Создание лекарственных препаратов, способных прервать цепь неблагоприятных метаболических процессов в миокарде, вызванных ишемией, и тем самым повысить защитные свойства миокарда в условиях гипоксии, относится к перспективным направлениям клинической фармакологии.

Поскольку Randle P.J. и соавт. около сорока лет назад обосновали теорию, согласно которой окисление глюкозы и жирных кислот тесно сопряжено между собой и находится в обратной зависимости, новая комбинация фармакологических препаратов, повышающих утилизацию глюкозы клетками и стимулирующих процессы гликолиза, предложена для применения в клинической практике.

Литература:

1. *Практическая гериатрия. Избранные клинические и организационные аспекты. Под ред. проф. Л.Б.Лазебника. М., 2002.*
2. *Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. Eur Heart J 2004;25(8):634-641.*
3. *Guidelines on the management of stable angina pectoris ESC/ Circulation 2007; 116; 2762-2772.*
4. *King LM. Glucose and glycogen utilization in myocardial ischemia - changes in metabolism and consequences for the myocyte. Mol Cell Biochem 1998;180:3-26.*
5. *Schofield R.S., HHIJ.A. Role of metabolically active drugs in the management of ischemic heart disease // Amer. J. Cardiovasc. Drugs, 2001; 1:23-35.*
6. *Stanley W.C, Lopashuk G.D., McCormack J.C Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions: potential for pharmacological interventions //Cardiovasc. Res., 1997; 33:243-257.*

Публикации:

Журнал «Медицинские Новости», №10, 2008