ГОУ ВПО ТЮМЕНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ РОСЗДРАВА

Кафедра фармакологии

Реферат

на тему:

Кардиопротекторы

Выполнила: студентка 347 гр.

Еленина А.С.

Тюмень, 2008 г.

**Оглавление**

Введение

1. Механизм действия рибоксина
2. Милдронат – аналог карнитина
3. Триметазидин и его действие на миокард

Заключение

Список литературы

**Введение**

Сердечнососудистые заболевания являются одной из основных неинфекционных причин смертности населения. В последние годы профилактические и лечебные мероприятия привели к снижению смертности от ИБС преимущественно среди лиц молодого возраста. Однако на основании данных эпидемиологических исследований сделано заключение о том, что распространенность стенокардии в группах пожилого возраста будет увеличиваться. В связи с этим, поиск новых путей лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно у пожилых, остаются актуальной проблемой клинической кардиологии и фармакологии.

Слово «протекция» в переводе с латинского в буквальном смысле означает прикрытие или в переносном – поддержку, предохранение, покровительство, защиту.

В понятие кардиопротекция включаются все механизмы и способы предохранения сердца за счет предотвращения или уменьшения степени миокардиального повреждения. Вмешательства, направленные на кардиопротекцию, могут быть подразделены на острые и хронические. В обоих случаях развивается целый ряд физиологических адаптивных или компенсаторных механизмов и в обоих случаях возможно проведение хирургической или фармакологической коррекции возникших нарушений.

Одним из наиболее частых видов поражения миокарда является его ишемия, которая развивается в результате возникновения несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой с кровью по коронарным артериям. При этом происходят уменьшение энергообеспечения клеток, нарушение сократительной способности и гибель миокарда. Известно, что при остро развивавшемся тромбозе и резком снижении поступления кислорода к кардиомиоцитам протективный эффект достигается за счет восстановления коронарного кровотока с помощью хирургической или фармакологической коррекции. Кроме того, фармакологическая коррекция острых и, особенно, хронических ишемических состояний, идет по трем основным направлениям:

1. Увеличение коронарного кровотока (нитраты, антагонисты кальция)
2. Уменьшение работы сердца (уменьшение ЧСС, снижение после- и преднагрузки) с использованием бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов.
3. Улучшение метаболизма миокарда.

Последнее направление терапии следует считать не менее важным, чем первые два пути лечения ишемии. Обусловлено это тем, что острая ишемия миокарда часто приводит к столь значительным изменениям, что даже восстановление кровотока и доставки кислорода во многих случаях не позволяет сохранить функциональную активность сердца. В то же время хронические или повторяющиеся эпизоды ишемии могут приводить к адаптации миокарда к последующим ишемическим повреждениям, что проявляется торможением метаболизма и развитием «гибернации» миокарда, которая является хронической, но обратимой, ишемической дисфункцией левого желудочка. При ишемии происходит снижение доставки экзогенных субстратов и кислорода, снижается скорость утилизации глюкозы, скорость поглощения свободных жирных кислот, по мере угнетения митохондриального окисления. В условиях недостаточного поступления кислорода окисление жирных кислот протекает неполностью, накапливаются ацил-СоА и среднецепочечные жирные кислоты. Кроме того, в результате липолиза фосфолипидов сарколеммы и других мембран накапливаются токсические продукты, которые усиливают повреждение мембран и усугубляют тяжесть ишемии. Лекарственные препараты, которые способны прервать каскад неблагоприятных реакций, вызванных ишемией, или уменьшить их проявления, оказывают защитное действие и имеют несомненные перспективы в клинической практике. Одним из таких препаратов является Рибоксин.

**1. Механизм действия рибоксина**

Несмотря на широкое использование рибоксина при лечении ишемической болезни сердца, до сих пор нет общепринятых представлений о механизме действия этого препарата. Рибоксин является производным пурина. Рассматривается в качестве предшественника аденозинтрифосфорной кислоты. По типу действия относится к анаболическим веществам. В опытах, проведенных в 1989году кафедрой фармакологии Запорожского медицинского института на крысах, у которых опытным путем был вызван инфаркт миокарда, приводится попытка раскрытия механизм действия рибоксина. Характер изменения углеводно-энергетического обмена после однократного введения рибоксина свидетельствовал об активации анаэробного гликолиза, что проявлялось увеличением концентрации лактата. Бескислородная продукция энергии осуществлялась преимущественно с использованием глюкозы, что, вероятно, и являлось причиной снижения ее содержания в сердечной мышце. Влияние рибоксина на обмен белков и свободных аминокислот проявлялось в снижении содержания мочевины в сыворотке крови. Рибоксин, примененный в остром периоде экспериментального инфаркта миокарда, оказывал выраженное кардиопротективное действие, проявлявшееся более низкой активностью лактатдегидрогеназы и меньшей выраженностью признаков ишемии на ЭКГ. При этом в сердечной мышце отмечался защитный эффект в отношении истощения углеводных резервов (гликогена) и угнетения продукции лактата, что, видимо, связано с подавлением гликолиза. Обращает на себя внимание тот факт, что Рибоксин сохранял в условиях ишемизированного миокарда свойство стимулировать биосинтез нуклеотидов и белка. Таким образом, проведенное исследование подтверждает факт того, что эффекты рибоксина реализуются путем его воздействия на энергетический баланс и синтез нуклеотидов. Кроме того, установлено, что стимулирующее анаэробный гликолиз действие рибоксина сопровождается дефицитом глюкозы. Весьма важной характеристикой препарата является способность стимулировать биосинтез белка на пилорибосомах кардиомиоцитов. Видимо, ведущим механизмом кардиопротективного действия рибоксина является активация адаптивной реакции – целенаправленного синтеза белков-ферментов, обеспечивающих биоэнергетику кардиомиоцитов в условиях гипоксии. Снижение рибоксином ферментемии, выраженности электокардиографических и патобиохимических проявлений ишемии миокарда определяет целесообразность применения препарата в остром периоде инфаркта миокарда. Одним из наиболее вероятных путей «метаболического потенцирования» кардиопротективного действия рибоксина является сочетанное применение его с препаратами глюкозы (глюкозо-инсулин-калиевая смесь) и аспарагиновой кислоты (панангином, аспаркамом). Таким образом, рибоксин повышает активность анаэробных гликолитических процессов с гиперпродукцией лактата и формированием дефицита глюкозы в сердечной мышце, ускоряет биосинтез белков в миокарде в норме и при ишемии, вызывает выраженный кардиопротективный эффект при экспериментальном инфаркте миокарда. В настоящее время Рибоксин применяют в комплексной терапии ИБС, при кардиомиопатиях, нарушениях ритма сердца, связанных с использованием сердечных гликозидов, а также при заболеваниях печени (цирроз, гепатиты). Обычно препарат хорошо переносится. Однако возможно появление зуда, гиперемии кожи; в редких случаях отмечается повышение концентрации мочевой кислоты в крови и обострение подагры.

**2. Милдронат – аналог карнитина**

В последние годы установлено, что в случае ишемии (недостаточного поступления кислорода) в клетках накапливается активная форма неокисленных жирных кислот — ацилкарнитин, который опасен для организма, так как разрушает оболочки клеток и блокирует доставку АТФ к органеллам клетки. В результате этого клетки погибают, даже если запасов АТФ достаточно для их функционирования в течение некоторого времени. Чтобы предотвратить гибель клеток, необходимо либо улучшить их кровоснабжение (что не всегда возможно в условиях недостаточности кровообращения), либо ограничить синтез карнитина. МИЛДРОНАТ — структурный аналог предшественника карнитина, который обратимо частично блокирует фермент, отвечающий за синтез карнитина и активацию жирных кислот. МИЛДРОНАТ предотвращает накопление токсических продуктов обмена веществ, активирует альтернативный механизм энергоснабжения (анаэробный гликолиз), обеспечивает доставку образующегося АТФ к органеллам клетки и адаптирует обмен веществ к функционированию клетки в условиях ишемии. В результате экспериментальных исследований доказано, что применение МИЛДРОНАТА способствует снижению содержания карнитина и ацилкарнитина, обладающих повреждающим влиянием на мембрану, в 5 раз. При этом окисление свободных жирных кислот в миокарде уменьшается вдвое. В митохондрию поступает меньше свободных жирных кислот, они накапливаются в сыворотке крови. При этом содержание свободных жирных кислот в цитоплазме миокардиоцитов не повышается. Это очень важно для сохранения жизнедеятельности клетки. Препарат обладает выраженным кардиопротекторным (защищающим ткани сердца) действием. В случае острого ишемического повреждения миокарда (сердечной мышцы) милдронат замедляет образование некротической зоны (омертвение ткани), укорачивает реабилитационный период (период восстановления нарушенных функций организма). При сердечной недостаточности улучшает сократительную способность миокарда, увеличивает толерантность (переносимость) к физической нагрузке. При нестабильной стенокардии препарат снижает вероятность развития у больных инфаркта миокарда, а при стабильной стенокардии II и III функциональных классов повышает физическую работоспособность больных и снижает частоту приступов стенокардии. Кроме того, препарат обладает антиаритмическими свойствами. Согласно инструкции фирмы-производителя и данным литературы, показаниями для применения препарата являются: стабильная и нестабильная стенокардия, ИМ, хроническая сердечная недостаточность и дистрофия миокарда. Препарат применяется также при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения (ХНМК). По данным исследований, проведенных в 1991 г. на кафедре нервных болезней Киевского национального медицинского университета им. А.А. Богомольца профессором С.М. Виничуком, применение МИЛДРОНАТА при ХНМК патогенетически обосновано, так как препарат оказывает антиоксидантное, противоишемическое и кардиотоническое действие. Кроме того, МИЛДРОНАТ назначают для повышения физической работоспособности в случае психоэмоциональной перегрузки, в том числе у спортсменов в восстановительный период. Теперь поговорим о предуктале или триметазидине.

**3. Триметазидин и его действие на миокард**

В 1961 г. французская фирма «Сервье» запатентовала триметазидин как первый в мире антиоксидант с клинически значимой эффективностью. Выпускается в таблетках, содержащих 20 мг активного вещества. При проведении фармакокинетических исследований было установлено, что препарат при приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 2 ч. Препарат имеет большой кажущийся объем распределения и незначительно связывается с белками плазмы (21%), что свидетельствует о значительном захвате его тканями. Основной путь элиминации – почки, мало подвергается метаболизму, время полуэлиминации составляет 4-5 часов. Прием пищи не влияет на его всасывание. При проведении фармакологических исследований получены важные данные о механизме защитного действия триметазидина. В экспериментах с митохондриями, выделенными из миокардиальных клеток крыс, было показано, что триметазидин тормозит окисление пальмитилкарнитина. В опытах на собаках, у которых моделировали синдром ишемии путем перевязки левой коронарной артерии, при использовании позитронной эмиссионной томографии триметазидин резко (в 2-3 раза) увеличивал метаболическое использование глюкозы. Таким образом, получены доказательства, что противоишемическое действие триметазидина на клетки связано с подавлением окисления жирных кислот и, в частности, с подавлением окисления пальмитикарнитина. В экспериментах было показано влияние триметазидина в отношении образования свободных радикалов в условиях ишемии. Лечение триметазидином (5 мг/кг) в течение 21 дня достоверно снижает образование свободно-радикальных форм кислорода и перекисное окисление липидов, измеренное по образованию малонового диальдегида, сохраняет дыхание и продукцию АТФ в митохондриях крыс, получавших токсическое вещество. Антиоксидантную активность триметазидина продемонстрировали также при экспериментальной острой постишемической почечной недостаточности у крыс. Отмечено снижение продукции малонового диальдегида и диеновых конъюгатов у животных, получавших триметазидин, увеличение соотношения восстановительного к окисленному глютатиону, уменьшение дефицита глютатиона. Однако триметазидин не влиял на активность клеточных ферментов, ответственных за удаление свободных радикалов, таких, как супероксиддисмутаза или каталаза. Таким образом, триметазидин оказывает антиоксидантное действие, по-видимому, за счет снижения окислительной активности клеток при ишемии, снижая образование свободных радикалов, а не выступает в качестве «ловушки» для них. Было также показано, что триметазидин снижает выход К+ из клеток миокарда, что свидетельствует о его кардиопротективном защитном действии. Применение триметазидина в дозе 40-60 мг в течение 8 дней уменьшало утечку калия из эритроцитов в присутствии источника свободных радикалов, вследствие уменьшения перекисного окисления липидов мембраны. В опытах на животных четко продемонстрирован прямой противоишемический эффект препарата. Несомненный интерес представляют данные, полученные в работах, посвященных эффективности лечения триметазидином больных с ранней постинфарктной стенокардией. Несмотря на всю сложность оценки эффекта того или иного вида лечения при острых состояниях, в данном исследовании показана способность триметазидина улучшать течение заболевания. Так, удалось снизить частоту приступов стенокардии в среднем с 7,7 до 1,8 в сутки, употребление таблеток нитроглицерина с 12,4 до 1,8. Толерантность к нагрузке возросла почти вдвое. Причем отчетливо выраженный эффект был отмечен уже к концу первой недели лечения. Важно, что препарат способен оказывать положительный эффект в отношении ишемии, провоцируемой физической нагрузкой. Способность контролировать скорость окисления жирных кислот в ишемизированном миокарде имеет и милдронат, и триметазидин. Доказано, что оба препарата хорошо комбинируются с различными антиангинальными средствами, при этом доза последних может быть уменьшена. Метаболическая цитопротективная терапия стабильной стенокардии как милдронатом, так и триметазидином уменьшает частоту ангинозных приступов, повышает толерантность к физической нагрузке, снижает суточное потребление нитроглицерина. Оба препарата малотоксичны и не вызывают существенных побочных эффектов. Однако вследствие блокирующего влияния триметазидина на окисление всех жирных кислот, его следует применять в меньших дозах, чаще и дольше (3 табл. по 20 мг/сут, минимум в течение 6 мес), чем милдронат, терапевтический эффект которого из-за большей допустимой дозы (2–4 капсулы по 250 мг/сут) проявляется быстрее, и курс лечения обычно не превышает 6 нед. Благодаря своему физиологическому, регулирующему и тренирующему воздействию на организм милдронат также разрешен для применения здоровыми людьми и спортсменами с целью повышения физической и умственной работоспособности.

**Заключение**

Итак, на основании данных сведений можно сделать вывод, что миокардиальные цитопротекторы (кардиопротекторы) позволяют, с одной стороны, оптимизировать энергообмен миокарда в условиях выраженной ишемии, что повышает его жизнеспособность. С другой стороны, большинство кардиопротекторов обладает антиоксидантными свойствами, что делает их незаменимыми в борьбе с последствиями окислительного процесса. Проведя сравнительный анализ стоимости препаратов кардиопротективного действия, я получила следующие результаты: средняя стоимость рибоксина составляет 19, 50 руб., милдроната – 293,90 руб., и триметазидина – 542,30 руб. На основании этих данный можно сделать вывод, что частота применения того или иного карлиопротектора обусловлена не только его фармакологической активностью и значимостью, но и экономической доступностью.

**Список литературы**

1. Виничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных ишемическим инсультом // Врачебное дело. 1991. № 7.
2. Журнал «Клиническая геронтология» №1 – под ред. П.А. Воробьева – 1998 г. – Москва: «Ньюдиамед».
3. Журнал «Фармакология и токсикология» №6 – гл. ред. Д.А. Харкевич – 1989 г. – Москва: «Медицина».
4. Журнал «Химико-фармацевтический журнал» №5 – под ред. Р.Г. Глушкова – 1995 г. – Москва: «Медицина».