

препараты, идентичные или близкие по структуре к биосубстратам — постоянным участникам обмена веществ. Последняя группа средств, влияющих на энергетический и пластический обмен в мембранных структурах, цитоплазме и органеллах клетки на молекулярном уровне, и может быть обозначена как метаболиты и их аналоги. К ним относятся продукты метаболизма, являющиеся субстратами энергетического обмена и синтеза структурных элементов клетки или регуляторами этих процессов. Под метаболитами понимают промежуточные продукты обмена веществ и кофакторы ферментов. Конечные продукты обмена веществ и энзимы, катализирующие реакции, в строгом смысле не относятся к этой категории лекарственных средств.

1.2. Основные аспекты использования метаболитов в фармакотерапии

Различают три основных направления применения метаболитов в лечебной практике:

- заместительная терапия (введение биосубстрата при его дефиците);
- регуляция (стимуляция, торможение) метаболизма, в том числе при наследственных нарушениях обмена веществ (галактоземия, фенилкетонурия и др.);
- применение метаболитов для избирательной доставки активного компонента препарата (кондукторная функция), модифицирования его фармакокинетики или снижения токсичности.

Заместительная терапия обеспечивает восполнение недостатка метаболитов, необходимых для энергетического и пластического обмена клетки, хотя многие из метаболитных соединений не стали препаратами. В частности, при нарушениях биоэнергетики миокарда в последние 10–15 лет выявлен положительный эффект субстратов гликолиза (фруктозо-1,6-дифосфат фосфоенолпируват, гексозофосфат и др.), цикла трикарбоновых кислот (сукцинат-, малат-, альфа-кетоглутарат) (Гацура В.В. и соавт., 1998; Сернов Л.Н., 1991), креатинфосфата, глутаминовой и аспарагиновой аминокислот и других препаратов типа метаболитов (Горчакова Н.А., 1990; Горчакова Н.А. и соавт., 2000; Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В., 2000).

В метаболической терапии довольно широко применяются такие аминокислоты, как метионин, цистеин, продукт его превращения таурин, аргинин, лизин, глицин, триптофан, гистидин, а также глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты, гамма-аминомасляная кислота. Гидролизаты и смеси аминокислот нашли применение в составе растворов для парентерального питания. Для биосинтеза белка используются только L-аминокислоты. Правовращающиеся изомеры аминокислот в подавляющем большинстве биологически инертны и в силу резких различий стереоструктуры не могут включаться в обменные процессы. Имеются сведения об эффективности в экспериментах препаратов DL-аминокислот: например, суфан, обладающий кардиотоксической активностью, содержит DL-триптофан.

Для синтеза нуклеиновых кислот и сократительных белков миокарда известны попытки использования в качестве пластического материала пуриновых и пиримидиновых оснований, предшественников и стимуляторов синтеза нуклеиновых кислот (фолиевая кислота, цианокобаламин) и средств энергообеспечения синтеза (АТФ, КФ).

Определенную группу средств заместительной терапии составляют кофакторы ферментов. Коферменты представляют собой низкомолекулярные органические соединения, как правило включающие гетероатомы и систему π -связей. Выделяют условно две основные функции коферментов:

— катализ превращений субстрата специфическим ферментным белком с немедленной регенерацией кофермента (флавинадениннуклеотид (ФАД), флавинонуклеотид (ФМН), тиминфосфат и др.) или участием его в роли косубстрата (НАДФ, НАД и др.) с последующей регенерацией кофермента другим ферментом в сопряженной реакции;

— активацию субстрата с образованием реакционноспособного соединения типа ацетил-кофермента-А и перенос его к другой ферментной системе с регенерацией кофермента.

По химической структуре коферменты подразделяются на три основные группы (Карпейский М.Я., Браунштейн А.Е., 1973):

— коферменты гетероциклического ряда (тетрагидрофолиевая кислота, нуклеозидфосфаты и их производные НАД, НАДО, ФАД, ФМН, Ко-А и др.);

— коферменты ароматической структуры — убихиноны;

— коферменты алифатического ряда — липоевая кислота, глутатион и др.

При ряде заболеваний наблюдается выраженное локальное снижение уровня коферментов, в связи с чем правомерны попытки применения с лечебной целью таких коферментов, как фолиевая кислота, кокарбоксилаза, цианокобаламин, липоевая кислота и др.

Регуляция метаболизма

Стимуляция метаболизма может быть достигнута назначением коферментов, метаболизирующих накапливающиеся продукты при затруднении их дальнейших превращений в результате гипоксии или действия других факторов.

При накоплении кетокислот в миокарде возможно назначение кокарбоксилазы для устранения явления местного ацидоза и восстановления процесса образования ацетил-Ко-А.

Метаболиты в терапии наследственных расстройств обмена веществ

Успехи патофизиологии в изучении ряда наследственных нарушений обмена аминокислот и других генетических энзимопатий (inborn errors of metabolism) у детей открыли эффективные возможности коррекции метаболизма при некоторых из этих заболеваний.

Различают два аспекта паллиативной коррекции генной патологии обмена веществ:

— повышение активности ферментов, выпадение или снижение функции которых обусловлено дефицитом необходимых компонентов реакционной среды,

возникающим в результате мутационных изменений при рецессивно наследуемой недостаточности фенилаланингидроксилазы, тирозиназы, гомогентиназы, галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы и других формам генетической ферментной недостаточности;

— ограничение введения извне материалов, утилизация которых нарушена (галактоза, фенилаланин) или затруднен их дальнейший метаболизм (гликогенная болезнь — болезнь Гирке).

В последние годы интенсивно развивается направление, связанное с коррекцией метаболизма за счет биотехнологического синтеза и использования модуляторов эндогенных биорегуляторов. Успехи в этой области связаны с открытием и детальным исследованием таких соединений, как модуляторы эндотелиального синтеза NO (Minin E.A., 2005), кальцитонин-ген-связанный пептид, кальмодулин, вазоактивный интестинальный полипептид, урокортин — эндогенный полипептид с противоишемической активностью (Brag V. et al., 1999), и ряда других биологически высокоактивных и избирательно действующих пептидов. Наибольшие достижения генной терапии в области кардиофармакологии связаны с использованием факторов стимуляции ангиогенеза в зоне развития межкоронарных анастомозов (Sinnaeve P. et al., 1999, 2000).

Торможение метаболизма по принципу обратной связи

Аналоги метаболитов, помимо прямого включения в обмен веществ, могут функционировать как репрессоры. При высоком содержании в клетке пуринов и пиримидинов тормозится их синтез, избыток гистидина подавляет активность первого из семи ферментов, участвующих в биосинтезе этой аминокислоты из рибозо-5-фосфата и АТФ, большие дозы уридина тормозят синтез оротовой кислоты. Этот универсальный механизм ауторегуляции метаболизма является одним из потенциально возможных путей коррекции обмена веществ при генетических расстройствах метаболизма и имеет особую актуальность при изыскании антиметаболитов, применяемых в области химиотерапии.

Антиметаболиты — препараты, близкие по структуре и характеру внутримолекулярного распределения электронов к метаболитам и блокирующие участие последних в обмене веществ. В силу сходства с промежуточными продуктами обмена веществ антиметаболиты способны взаимодействовать со специфическими для метаболитов ферментами и иногда «встраиваться» в макрокомплексы, приводя к эффекту, характерному для дефицита метаболитов и реагирующих с ними соединений.

Модификация фармакокинетических свойств известных лекарственных веществ и снижение токсичности активного компонента являются одним из побудительных мотивов создания комплексных препаратов с включением соединений типа метаболитов.

Технологические подходы к получению соединений типа метаболитов

Получение метаболитов базируется на выделении химически чистых веществ из специально обработанного сырья или воспроизводстве (ресинтез) соединений, являющихся эндогенными субстратами или биорегуляторами. Чрез-

вычайно популярной является также модификация известных соединений этого типа с помощью фармакоформных групп в попытках оптимизации их фармакологических свойств (пентоксил, ацетилцистеин и другие соединения).

Направленный синтез антиметаболитов на основе интермедиатов обмена веществ базируется на ряде общих принципов, сформулированных D. Woolley еще в 1954 году. Возможности получения антиметаболитов чрезвычайно разнообразны. Ниже для иллюстрации приведены некоторые типовые изменения структуры, превращающие метаболит в антиметаболит:

— замена карбоновой кислоты метаболита другими кислыми группировками или кетонными группами с сильным отрицательным зарядом при сохранении стереоструктуры активных центров молекулы (ПАБ — амид сульфаниловой кислоты, никотиновая кислота — пиридин-3-сульфоновая кислота);

— замена атома в циклической структуре метаболита (фенилаланин — тиренилаланин, тиамин — пиритиамин);

— замена гидроксильной или аминогруппы при ароматическом кольце (аденин-6-меркаптопурин, фолиевая кислота — аминоптерин);

— замена водородных атомов на метильные группы или галогены (урацил — фторурацил, серотонин — 2,5-диметилсеротонин — является соединением метаболитов для улучшения фармакодинамики и фармакокинетики).

Поиск комплексных метаболитных препаратов позволяет также улучшить фармакодинамику, например, пантогам состоит из кислоты пантотеновой и ГАМК.

В последние два десятилетия интенсивно развивается биотехнологический синтез субстратов и биологических регуляторов энергетического и пластического обмена. Достижения в этой области весьма впечатляющие: получены биотехнологический цитохром С, СОД, инсулин, гормон роста человека и ряд других высокоэффективных биорегуляторов.

Использование генноинженерных методов и новых продуктов, в том числе клеток животных и растительных тканей, открывает новые, весьма обнадеживающие перспективы развития биотехнологии, в том числе и в плане генной терапии.

Успехи современной биохимии и химии синтеза ежегодно открывают новые возможные пути получения и применения как метаболитов, так и антиметаболитов, и если Д. Вулли в 1958 г. указывал, что «...получение антиметаболитов — это искусство, которое лишь постепенно превращается в науку», то в настоящее время примат научного прогнозирования в организации направленного синтеза очевиден. Рассмотренные выше общие вопросы и проблемы изыскания и использования препаратов типа метаболитов будут конкретизированы ниже, в ходе анализа современного состояния метаболической терапии сердечной недостаточности и ряда других патологических состояний.

1.3. Обзор современных метаболитных препаратов

Метаболические препараты занимают сегодня значительное место в общей клинической практике. Большинство из них являются малотоксичными соединениями, что позволяет проводить лечение, варьируя дозы в широком диапазоне