

УДК 54-386:615.036.2

Ю.В. Гавалко

Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Застосування хелатних сполук в медичній практиці на засадах доказової медицини

АНОТАЦІЯ

Наведено результати досліджень з використанням хелатних сполук в терапії різноманітної патології. Зокрема описано застосування хелатів цинку в терапії цукрового діабету, хелатів заліза в лікуванні анемії, хелатів магнію в лікуванні патології серцево-судинної системи. Визначено переваги використання хелатних сполук перед звичайними солями металів, а також їхню високу біодоступність, виражений клінічний ефект і безпека. Зроблено висновок, що хелатні сполуки можуть значно покращити якість лікування та зменшити кількість побічних явищ.

Ключові слова:

хелатні сполуки, біодоступність, ефективність, безпека, доказова медицина.

Хелатні сполуки, або хелати (від англ. chelate – клішня), належать до комплексних сполук, які утворюються внаслідок з'єднання катіона (іона металу) з двома і більше атомами молекули комплексу (ліганду). Тобто хелат виглядає як краб, який своїми клішнями міцно захоплює іон металу, і чим більше клішнів, тим міцнішим є захоплення. Тому донедавна хелати ще називали клішнєподібними сполуками [1].

Комплексні (координаційні) сполуки надзвичайно поширені в живій і неживій природі, застосовуються в промисловості, сільському господарстві, науці і, звичайно, медицині. Так, хлорофіл – це комплексна сполука магнію з порфіринами, у гемоглобіні міститься комплекс заліза з порфіриновими циклами (гем). Значна кількість лікарських засобів містить комплекси металів у якості фармакологічно активних речовин, наприклад, інсулін (комплекс цинку), вітамін В₁₂ (комплекс кобальту), платинол (комплекс платини) тощо [4].

Засновником координаційної теорії комплексних сполук є швейцарський хімік Альфред Вернер, який за роботи в цій сфері в 1913 р. отримав Нобелівську премію з хімії [4].

Хелати значно відрізняються від нехелатних сполук як за хімічними і фізичними властивостями, так і за своїм впливом на живі організми. Наприклад, вони мають підвищену стійкість до нагрівання, а також в них атом металу надійно екранований та не вступає в реакції окиснення [3]. Встановлено, що хелати практично ідентичні природній структурі і можуть проникати крізь клітинні мембрани, що визначає їхню високу біодоступність. Справа в тому, що іон металу в хелатній сполуці не

потребує додаткової обробки і готовий до засвоєння і використання клітинами організму. Крім того, вони можуть виступати в ролі біокатализаторів та імітувати функції деяких ферментів. На основі хелатів розроблені регулятори мінерального обміну, бактерицидні і антивірусні препарати, протиалергічні засоби тощо. На сьогодні цей напрямок в хімії та фармакології розвивається досить швидкими темпами [1].

Саме особливі властивості хелатних сполук визначили їхнє місце в медичній практиці. Наприклад, хелатні сполуки амінокислот з іонами металів завдяки своїй високій біодоступності використовують як джерело незамінних елементів, наприклад, металів – кальцій, магній, цинк та ін. При цьому дослідження показали їхні переваги не лише перед звичайними солями металів, але й, в деяких випадках, навіть порівняно з іншими методами лікування. Так, наприклад, використання хелатів цинку в експерименті на щурах довело їхню співставну ефективність з метформіном та гліклазидом в зниженні вмісту глюкози в плазмі крові натще [2], а хелат кобальту ефективний як цукрознижувальний агент і при цьому хелатна форма мала набагато меншу токсичність порівняно із солями кобальту [9].

Також використання у щурів з цукровим діабетом цинку хелату на відміну від цинку сульфату покращувало антиоксидантний захист та стан травного тракту [12], зокрема підшлункової залози і секрецію нею інсуліну [8].

Використання хелатів міді в експерименті дозволило подолати стійкість ракових клітин до хіміотерапії завдяки «перепрограмуванню» макрофагів, що, в свою чергу сприяло покращанню роботи Т-клітин та підвищенню протипухлинної активності Т-хелперів і вресіт-решт

зменшенню росту пухлини [6]. Показана також ефективність хелатних сполук кальцію в попередженні розвитку остеопорозу у жінок в постменопаузальний період [5].

Велика кількість робіт присвячена вивченню можливості використання хелатів заліза в лікуванні залізодефіцитних анемії, наприклад, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, у жінок в пременопаузальний період і навіть у дітей та вагітних жінок [7, 11, 15, 18, 19]. В усіх випадках хелатні сполуки виявились ефективнішими за звичайні солі заліза (заліза сульфат), але крім цього, для досягнення позитивного ефекту знадобилась у 2–3 рази нижча доза (в перерахунку на атомарне залізо) [11]. Також прийом хелатів супроводжувався значно меншою кількістю побічних явищ (в першу чергу з боку травного тракту) порівняно із таким у разі застосування заліза сульфату [7, 11, 19]. В аналізі літератури, проведеному Н.Д. Ashmead (2001), зроблено висновок, що поряд із підвищеною біодоступністю хелатів заліза в слизовій оболонці існує механізм, який регулює кількість поглинутого заліза залежно від його концентрації в плазмі крові. Тобто, чим вище значення гемоглобіну, тим менше заліза всмоктується. Автор робить висновок, що хелатні сполуки є не лише ефективними, але й безпечнішими [10].

Особливої уваги заслуговують роботи з використання хелатних сполук магнію. Так, ще у 1951 р. А. Роровісі та співавтори повідомили, що інфузія навіть невеликої кількості магнію (10–15 мг) у вигляді хелатної сполуки пацієнтам з гіпертонічною хворобою сприяла зниженню артеріального тиску (АТ), яке тривало від 2 до 6 тиж. У той же час внутрішньовенне введення магнію сульфату потребувало набагато більшої кількості магнію для досягнення такого самого гіпотензивного ефекту, а крім того, зниження АТ було нетривалим [14]. Керуючись результатами цієї роботи, в 1961 р. Н.С. Kelly та співавтори порівняли вплив хелатної і нехелатної сполуки магнію не лише на АТ, але й на ниркову гемодинаміку. Автори показали, що використання хелату дозволяло досягти гіпотензивного ефекту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при введенні магнію у дозі не вище 400 мг, ніж при використанні магнію сульфату (до 1,5 г). Більше того, незважаючи на зниження системного АТ навіть у нормотензивних пацієнтів введення хелату практично не зменшувало нирковий плазмотік і швидкість клубочкової фільтрації. Також, на відміну від сульфату, при введенні хелату не підвищувалась екскреція хлоридів із сечею [13].

Значною проблемою в клінічній практиці залишається біодоступність пероральних форм лікарських препаратів. Ситуація ще більше погіршується за відсутності у пацієнта частини травного тракту внаслідок резекції. Так, відомо, що всмоктування магнію відбувається в клубовій кишці і у разі її резекції може значно зменшитись його надходження в організм. Однак хелати магнію здатні всмоктуватись в проксимальних відділах тонкої кишки і таким чином поповнювати його запаси в організмі. Так, в подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні показано, що у пацієнтів після резекції клубової кишки поглинання магнію значно знижувалось. Проте його засвоюваність із хелатної сполуки була знач-

но більшою, ніж з магнію оксиду (23,5% проти 11,8%; $p < 0,05$), причому ефективність хелату зростала при збільшенні порушень абсорбції. Також при використанні магнію хелату на 3 год раніше досягався максимум в крові і відмічалась краща переносимість препарату. Автори припускають, що такий ефект хелатної сполуки можливий завдяки використанню спеціальних транспортних систем ентероцитів, які дозволяють максимально легко потрапляти хелатам в кров без попередньої обробки в травному тракті [16].

Використання магнію хелату у жінок у II триместрі вагітності дозволило не лише ефективно знизити частоту (60,5% проти 86,0% в групі плацебо; $p = 0,007$) та інтенсивність судом нижніх кінцівок (48,8% проти 69,8% в групі плацебо; $p = 0,048$), але й не мало відмінностей у частоті побічних ефектів (нудота, діарея) порівняно з плацебо. Ця робота показала, що хелати магнію є не лише ефективними, але, головне, безпечними навіть у жінок в ранні терміни вагітності [17].

Таким чином, хелатні сполуки займають чільне місце в сучасній медичній практиці. Їхня висока біодоступність є вирішальним чинником у виборі лікарського засобу у пацієнтів з порушенням абсорбції (резекція чи патологія кишечника, літній вік тощо). Ефективність хелатів доведена цілою низкою експериментальних та клінічних досліджень, а також вони є набагато безпечнішими порівняно зі звичайними солями металів. Отже використання хелатних сполук дозволить покращити якість лікування пацієнтів та зменшити кількість побічних явищ.

Список літератури

1. Васильев В.П. Комплексоны и комплексопаты / В.П. Васильев // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 4. – С. 39–44.
2. Гипогликемическая активность хелатных комплексов цинка с аминокислотами / В.П. Котеков, А.В. Сульдин, М.В. Липина [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2011. – Т. 12, № 3–4. – С. 83–85.
3. Неорганическая химия / Под ред. И.Н. Заозерского. Издание второе. – М.: Высшая шк., 1965. – С. 363–368.
4. Харитонов Ю.Я. Комплексные соединения / Ю.Я. Харитонов // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 1. – С. 48–56.
5. A Calcium-Collagen Chelate Dietary Supplement Attenuates Bone Loss in Postmenopausal Women with Osteopenia: A Randomized Controlled Trial / M.L. Elam, S.A. Johnson, S. Hooshmand [et al.] // J. Med. Food. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 324–331.
6. A novel copper chelate modulates tumor associated macrophages to promote anti-tumor response of T cells / S. Chatterjee, A. Mookerjee, J.M. Basu [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. 7048.
7. A randomized, double-blind clinical study on the safety and tolerability of an iron multi-amino acid chelate preparation in premenopausal women / G.T. Fouad, M. Evans, P. Sharma [et al.] // J. Diet. Suppl. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 17–28.

8. Antidiabetic and pancreas-protective effects of zinc threoninate chelate in diabetic rats may be associated with its antioxidative stress ability / K. Zhu, S. Nie, C. Li [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2013. – Vol. 153, № 1–3. – P. 291–298.
9. Antidiabetic effect of glucosaminic acid-cobalt (II) chelate in streptozotocin-induced diabetes in mice / T. Talba, X.W. Shui, Q. Cheng, X. Tian // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2011. – № 4. – P. 137–140.
10. Ashmead H.D. The absorption and metabolism of iron amino acid chelate / H.D. Ashmead // *Arch. Latinoam. Nutr.* – 2001. – Vol. 51, № 1 (Suppl. 1). – P. 13–21.
11. de Paula R.A. The use of sugar fortified with iron tris-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children / R.A. de Paula, M. Fisberg // *Arch. Latinoam. Nutr.* – 2001. – Vol. 51, № 1 (Suppl. 1). – P. 54–59.
12. Effects of zinc glycine chelate on oxidative stress, contents of trace elements, and intestinal morphology in broilers / W. Ma, H. Niu, J. Feng [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – Vol. 142, № 3. – P. 546–556.
13. Kelly H.G. Renal and cardiovascular effects induced by intravenous infusion of magnesium; chelate / H.G. Kelly, M.R. Turton, J.D. Hatcher // *Canad. M. A. J.* – 1961. – Vol. 84. – P. 1124–1128.
14. Popovici A. The treatment of essential hypertension by magnesium chelate solution / A. Popovici, C.F. Geschickter, M. Rubin // *Bull. Georgetown Univ. Med. Cent.* – 1951. – Vol. 5, № 3. – P. 108–116.
15. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women / S.C. Szarfarc, L.M. de Cassana, E. Fujimori [et al.] // *Arch. Latinoam. Nutr.* – 2001. – Vol. 51, № 1 (Suppl. 1). – P. 42–47.
16. Schuette S. A. Bioavailability of magnesium diglycinate vs magnesium oxide in patients with ileal resection / S.A. Schuette, B.A. Lashner, M. Janghorbani // *JPEN J. Parenter Enteral. Nutr.* – 1994. – Vol. 18, № 5. – P. 430–435.
17. Supakatisant C. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial / C. Supakatisant, V. Phupong // *Matern. Child Nutr.* – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 139–145.
18. The use of sweet rolls fortified with iron bis-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children / E. Giorgini, M. Fisberg, R.A. De Paula [et al.] // *Arch. Latinoam. Nutr.* – 2001. – Vol. 51, № 1 (Suppl. 1). – P. 48–53.
19. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate / P. Ferrari, A. Nicolini, M.L. Manca [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 66, № 6. – P. 414–418.

Использование хелатных соединений в медицинской практике с позиции доказательной медицины

Ю.В. Гавалко

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты исследований с использованием хелатных соединений в лечении различной патологии. В частности, описано использование хелатов цинка в терапии сахарного диабета, хелатов железа для лечения анемий, хелатов магния для лечения патологии сердечно-сосудистой системы. Показаны преимущества использования хелатных соединений в сравнении с обычными солями металлов, а также их высокая биодоступность, выраженный клинический эффект и безопасность. Сделан вывод, что хелатные соединения могут значительно улучшить качество лечения и уменьшить количество побочных явлений.

Ключевые слова: хелатные соединения, биодоступность, эффективность, безопасность, доказательная медицина.

Use of chelate compounds in medical practice from the perspective of evidence-based medicine

Yu.V. Gavalko

SUMMARY. This review presents the results of studies using chelating compounds in the treatment of various pathologies. In particular with the use of zinc chelate diabetes, chelates iron to treat anemia and chelates magnesium in the treatment of cardiovascular disease. The advantages of the chelates as compared with the conventional metal salts, their high bioavailability expressed as the clinical effect and safety. It is concluded that the chelate compounds can significantly improve the quality of treatment and reduce the side effects.

Key words: chelating compounds, bioavailability, efficacy, safety, evidence-based medicine.

Адреса для листування:

Юрій Вікторович Гавалко

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67