

ЛЕКЦИЯ

АНТИГИПОКСАНТЫ

С. В. Оковитый, А. В. Смирнов¹

Патологические сдвиги гипоксического и свободнорадикального генеза часто встречаются совместно. Все виды гипоксии сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов в качестве вторичного неотъемлемого звена гипоксических расстройств. Однако избыточное усиление свободнорадикальных реакций может представлять и первичное звено патологии без видимых гипоксических проявлений, например, в начальной стадии лучевого поражения, при некоторых интоксикациях и др. Расстройства гипоксического и свободнорадикального происхождения по мере их нарастания могут привести к деструкции клеток и, следовательно, часто определяют судьбу органа, ткани и в конечном счете — всего организма. В связи с этим актуальны разработка высокоэффективных антигипоксантов и антиоксидантов и их рациональное применение.

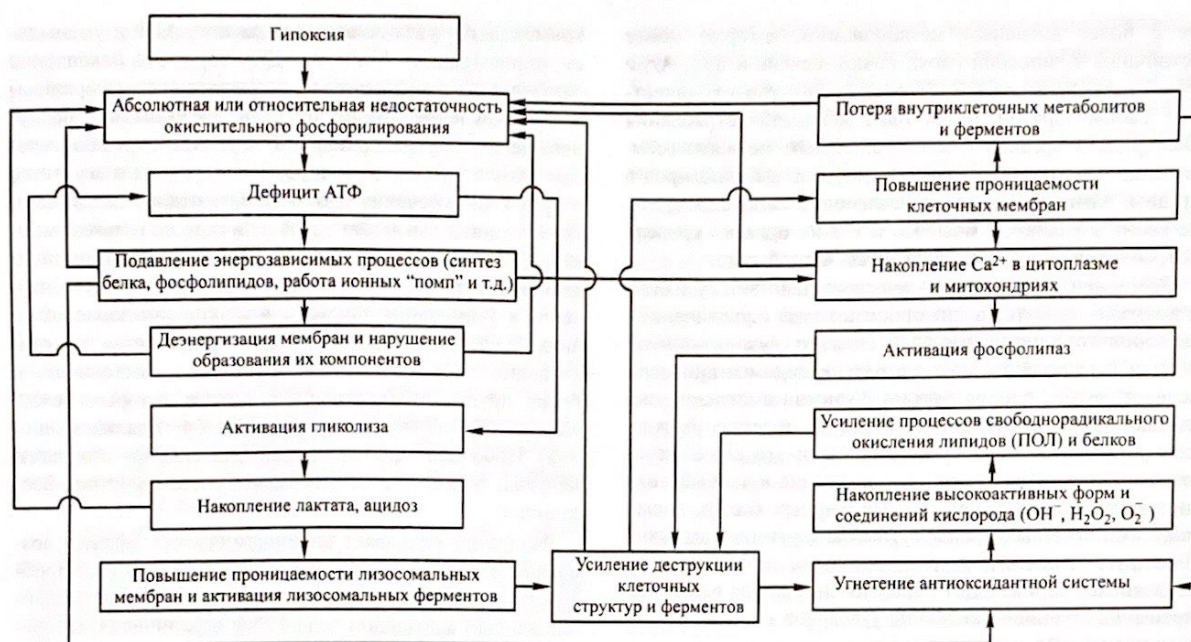
В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительно-фосфорилирования. Упрощенно энергетическое состояние клеток (тканей) может быть охарактеризовано как отношение действующих масс аденилатной системы — $[АТФ]/[АДФ] \cdot [Ф]$. По существу оно отражает текущий баланс между расходом энергии на поддержание жизнедеятельности и функций клетки, продукции АТФ в ходе субстратного и окислительного фосфорилирования. Последнее играет решающую роль и полностью зависит от сохранения нормальной функциональной структуры митохондрий (ионная проницаемость внешней и внутренней мембран, заряд, упорядоченность расположения и работы ферментов дыхательной цепи и др.), поступления кислорода в количествах, превышающих порог его использования митохондриями, снабжения субстратами окисления и ряда других факторов. Причины нарушения продукции энергии в гипоксической клетке неоднозначны: расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородтранспортной функции крови, нарушения системного, регионального кровообращения и микроциркуляции, эндотоксемия. Вместе с тем в основе характерных для всех форм гипоксии нарушений лежит недостаточность ведущей клеточной энергопродуцирующей системы — митохондриального окислительного фосфорилирования. Непосредственной же причиной этой недостаточности при подавляющем большинстве критических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии. В результате развивается угнетение митохондриального окисления. В первую очередь подавляется активность НАД-зависимых оксидаз (дегидрогеназ) цик-

ла Кребса при начальном сохранении активности ФАД-зависимой сукцинат-оксидазы, ингибирующей при более выраженной гипоксии. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий дефицит АТФ — универсального источника энергии в клетке. Дефицит энергии составляет суть любой формы гипоксии и обуславливает качественно любые метаболитические и структурные сдвиги в различных органах и тканях. Уменьшение концентрации АТФ в клетке обуславливает ослабление ее ингибирующего влияния на один из ключевых ферментов гликолиза — фосфофруктокиназу. Активирующийся при гипоксии гликолиз частично компенсирует недостаток АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза с результирующим аутоингибированием гликолиза.

Гипоксия приводит к комплексной модификации функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. Повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Основными причинами этого явления служат энергодефицит и активация на его фоне фосфолипидов и перекисного окисления липидов. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот, усилению их перекисного окисления. Последнее стимулируется в результате подавления активности антиоксидантных систем из-за распада и торможения синтеза белковых компонентов систем, и в первую очередь, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др.

Энергодефицит при гипоксии способствует накоплению Ca^{2+} в цитоплазме клетки, поскольку блокируются энергозависимые насосы, удаляющие ион Ca^{2+} из клетки или “закачивающие” его в цистерны эндоплазматического ретикулума, а накопление Ca^{2+} активирует Ca^{2+} -зависимые фосфолипазы. Один из защитных механизмов, препятствующий накоплению Ca^{2+} в цитоплазме, заключается в захвате Ca^{2+} митохондриями. При этом повышается метаболическая активность митохондрий, направленная на поддержание постоянства внутримитохондриального заряда и перекачку протонов, усиленно расходуется АТФ. Замыкается порочный круг: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует свободнорадикальное окисление, а активация свободнорадикальных процессов, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляют энергодефицит, что, в конечном счете, может вызывать необратимые повреждения и гибель клетки. В схематичном виде основные звенья патогенеза гипоксических состояний представлены на рисунке.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. П. Д. Шабанов) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, 6.



Некоторые звенья патогенеза гипоксических состояний.

Улучшить энергетический статус клетки можно разными способами: 1) путем повышения эффективности использования митохондриями дефицитного кислорода вследствие предупреждения разобщения окисления и фосфорилирования, стабилизации мембран митохондрий; 2) благодаря ослаблению ингибирования реакций цикла Кребса, особенно поддержанию активности сукцинатоксидазного звена; 3) возмещением утраченных компонентов дыхательной цепи; 4) формированием искусственных редокс-систем, шунтирующих перегруженную электронами дыхательную цепь; 5) в результате экономии использования кислорода и снижения кислородного запроса тканей либо вследствие ослабления дыхательного контроля в митохондриях, либо путем ингибирования путей его потребления, не являющихся необходимыми для экстренного поддержания жизнедеятельности в критических состояниях (нефосфорилирующее ферментативное окисление - терморегуляторное, микросомальное и др., неферментативное окисление липидов); 6) увеличивая образование АТФ в ходе гликолиза без увеличения продукции лактата; 7) за счет снижения трат АТФ клеткой на процессы, не определяющие экстренное поддержание жизнедеятельности в критических ситуациях (различные синтетические восстановительные реакции, функционирование энергозависимых транспортных систем и т.д.); 8) введением извне высокоэнергетических соединений.

Классификация антигипоксантов:

1. Препараты с поливалентным действием: гутимин, амтизол, триметазидин (предуктал), ранолазин.
2. Сукцинатобразующие средства: экзогенный сукцинат, мексидол, мафусол, оксипутират натрия (лития).

3. Естественные компоненты дыхательной цепи: цитохром С (цитомак), убихинон (убинон).

4. Искусственные редокс-системы: олифен.

5. Макроэргические соединения: креатинфосфат (неотон), АТФ.

Механизм противогипоксического действия гутимина и амтизола на молекулярном уровне пока не выяснен. Установлено положительное поливалентное влияние этих средств на энергетику клетки. Основу такого влияния составляет, очевидно, оптимизация функций митохондрий. Гутимин и амтизол проникают в митохондрии. При гипоксии они стабилизируют митохондриальные мембраны, уменьшают угнетение дегидрогеназ цикла Кребса, предотвращают разобщение окисления и фосфорилирования, увеличивая тем самым продукцию АТФ на единицу потребляемого дефицитного кислорода. Определенный вклад в антигипоксическое действие гутимина и амтизола вносит их способность снижать кислородный запрос тканей благодаря ингибированию нефосфорилирующих видов окисления — микросомального и свободнорадикального. В результате кислород экономится для потребления в энергопродуцирующих окислительных реакциях в митохондриях. Имеются основания предполагать, что снижение кислородного запроса тканей обусловлено также ослаблением гутимином и амтизолом дыхательного контроля в митохондриях, то есть, усиление потребления кислорода митохондриями происходит при большем накоплении АДФ. Следовательно, при определенной степени гипоксии в органах и тканях с менее активным метаболизмом образовавшегося количества АТФ при распаде АТФ уже будет не хватать для поддержания достаточно высокого уровня окисления, потребления кислорода и ресинтеза АТФ в митохондриях. В органах

же с более активным метаболизмом, которые менее устойчивы к гипоксии (мозг, почки, печень и др.), АДФ будет накапливаться в достаточных для этого количествах. Таким образом, происходит экономия потребления кислорода в органах с менее активным метаболизмом, позволяющая перераспределять дефицитный кислород в органы, лимитирующие устойчивость к гипоксии, прежде всего, в головной мозг. Но и в этих органах уровень потребления кислорода будет ниже, чем обычно.

Компонентом антигипоксического действия гутимина и амтизола является активация гликолиза с увеличением анаэробного образования АТФ. Обычно гликолиз при гипоксии быстро ингибируется развивающимся ацидозом вследствие накопления лактата. Гутимин и амтизол уменьшают образование лактата в клетке, облегчая вхождение пирувата в цикл Кребса. Отчасти это объясняется уменьшением конкуренции за вхождение в данный цикл пирувата с остатками свободных жирных кислот, поскольку аминотиолы группы гутимина (гутимин, амтизол) блокируют липолиз, и, следовательно, высвобождение этих кислот. Происходит переключение цикла Кребса на преимущественное окисление углеводов — самых выгодных источников энергии при гипоксии, так как на единицу потребленного кислорода они дают наибольший выход АТФ. Происходящее переключение подтверждается повышением дыхательного коэффициента на фоне действия гутимина и амтизола. Данные антигипоксиканты, помимо уменьшения образования лактата, усиливают его утилизацию в реакциях глюконеогенеза, обеспечивая тем самым ресинтез углеводов, запасы которых в организме невелики. Таким образом, активируя энергопродукцию в процессе гликолиза, гутимин и амтизол не только не усугубляют метаболический ацидоз при гипоксии, но, напротив, ослабляют его проявления и обеспечивают возобновление углеводных источников энергии. Некоторое значение в антигипоксическом эффекте гутимина и амтизола может иметь способность этих препаратов тормозить определенные энергопотребляющие процессы, не играющие решающей роли в поддержании жизнеспособности клетки при критической гипоксии. Установлено, в частности, что гутимин и амтизол могут снижать активность мембранных АТФаз.

В экспериментальных и клинических исследованиях получены доказательства высокой эффективности этих препаратов при шоке различного генеза, инфаркте миокарда, гипоксии и ишемии сердца, почек и печени при хирургических операциях на этих органах, инсультах, внутриутробной гипоксии плода, дыхательной недостаточности разной природы, включая хирургические вмешательства на легких, при кровопотере, в том числе во время операций, послеоперационных парезах кишечника. Средние дозы амтизола составляют 2–4 мг/кг (до 15 мг/кг) в сутки (внутривенно капельно).

Средствами, близким по фармакологическим свойствам (но не по строению) к гутимину и амтизолу, являются производные пиперазина триметазидин (предуктал) и ранолазин, используемые для лечения ишемической болезни сердца. Молекулярный механизм действия триметазидина неизвестен, а эффекты напоминают влияние гутимина и амтизола на энергетику клетки при гипоксии:

триметазидин увеличивает содержание АТФ и уменьшает концентрацию АМФ и АДФ, тормозит накопление лактата и развитие ацидоза, подавляет свободнорадикальное окисление. Кроме того, он эффективен в предупреждении внутрикоронарной агрегации тромбоцитов, при этом, в отличие от аспирина, не влияя на коагуляцию и время кровотечения. По экспериментальным данным, триметазидин оказывает такое действие не только в миокарде, но и в других органах, то есть, является типичным антигипоксикантом, перспективным для дальнейшего изучения и применения при различных критических состояниях. В настоящее время препарат применяется при стенокардии напряжения, постинфарктных состояниях, а также других заболеваниях, в основе которых лежит ишемия (вестибулокохлеарная и хориоретинальная ишемия). Побочные эффекты редки (дискомфорт в области желудка, тошнота, головная боль, головокружения, бессонница).

Ранолазин оказывает антиишемический эффект, возможно, благодаря его способности тормозить анаэробный гликолиз, повышать утилизацию кислорода ишемизированным миокардом вследствие ограничения использования в качестве энергетического субстрата свободных жирных кислот и повышения использования глюкозы. Это приводит к образованию большего количества АТФ на каждый моль потребленного кислорода в случае окисления кислорода. Ранолазин — обратимый ингибитор дегидрогеназы НАДН в митохондриях, приводящий к улучшению эффективности метаболизма. Однако он не способен оказывать достаточный антиангинальный эффект при монотерапии и поэтому используется в комбинированной терапии больных ИБС вместе с бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов, однако при этом чаще наблюдаются умеренно выраженные головные боли, головокружения, астенические явления.

Практическое использование в качестве антигипоксикантов начали находить препараты, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатакксидазного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами, может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при наличии в митохондриях субстрата окисления в данном звене — сукцината (янтарной кислоты). Созданы препараты на основе сукцината, однако их эффективность относительно невысока, поскольку экзогенный сукцинат плохо проникает через биологические мембраны. Более перспективен мексидол — комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином, обладающим относительно слабой антигипоксической активностью, но облегчающим транспорт сукцината через мембраны. Подобно эмоксипину, мексидол является ингибитором свободнорадикальных процессов, но оказывает более выраженное антигипоксическое действие. Клинические испытания подтвердили эффективность мексидола при расстройствах ишемического генеза: острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функции мозга, для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме и нарко-

маниях, при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей.

Применяют мексидол внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). Струйно препарат рекомендуется вводить для купирования абстинентного синдрома, вегетативных и симпатно-адреналовых пароксизмов, а капельно при острых нарушениях мозгового кровообращения. Начинают лечение с дозы 100 мг 1–3 раз в сутки, (200–300 мг при нарушениях мозгового кровообращения), постепенно повышая дозу до получения выраженного клинического эффекта. Продолжительность лечения и выбор индивидуальной дозы зависят от тяжести состояния больного и эффективности лечения. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг. Обычно мексидол хорошо переносится. У некоторых больных возможно появление тошноты и сухости во рту. Противопоказан препарат при выраженных нарушениях функции печени и почек, аллергии к пиридоксину.

Со способностью превращаться в сукцинат в цикле Кребса связано, очевидно, и противогипоксическое действие оксипутирата натрия (лития), хотя оно выражено умеренно. Трансаминирование ГАМК с альфа-кетоглутаровой кислотой является основным путем метаболической деградации ГАМК. Образующийся по ходу нейрхимической реакции полуальдегид янтарной кислоты с помощью семиальдегиддегидрогеназы при участии НАД окисляется в мозговой ткани в янтарную кислоту, которая включается в ЦТК. Такое дополнительное действие весьма полезно при использовании оксипутирата натрия в качестве общего анестетика. Средние дозы для натриевой соли оксипутирата составляют 50–100 мг/кг, для литиевой соли — 10–15 мг/кг 1–2 раза в сутки. Побочные эффекты редки, в основном при внутривенном введении (двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей).

С обменом сукцината частично связан также противогипоксический эффект мафусола. Мафусол содержит интермедиат цикла Кребса фумарат, хорошо проникающий через мембраны и легко утилизируемый в митохондриях. При наиболее жесткой гипоксии происходит обращение терминальных реакций цикла Кребса, то есть они начинают протекать в обратном направлении, и фумарат превращается в сукцинат с накоплением последнего. При этом обеспечивается сопряженная регенерация окисленного НАД из его восстановленной при гипоксии формы, и, следовательно, возможность энергопродукции в НАД-зависимом звене митохондриального окисления. При уменьшении глубины гипоксии направление терминальных реакций цикла Кребса меняется на обычное и накопившийся сукцинат активно окисляется в качестве эффективного источника энергии. В этих условиях и фумарат преимущественно окисляется после превращения в малат.

Антигипоксическое действие мафусола при различных критических состояниях (кровопотеря, шок, травма, интоксикация) подтверждено в ходе клинических испытаний. Кроме того, препарат может использоваться для заполнения аппарата искусственного кровообращения. Мафусол вводят внутривенно и внутриаартериально, дозы и скорость введения выбирают в соответствии с показа-

ниями и состоянием больного. Аппараты искусственного кровообращения заполняют смесью, содержащей до 50–70 % мафусола. Противопоказан препарат при черепно-мозговой травме с повышением внутричерепного давления, а также в тех случаях, когда противопоказано введение больших объемов жидкости.

Практическое применение нашли антигипоксанта, представляющие естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий, участвующие в переносе электронов. К ним относятся цитохром С и убинон (убинон). Данные препараты являются средствами заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов.

В экспериментальных исследованиях доказано, в частности, что экзогенный цитохром С при гипоксии проникает в клетку и митохондрии, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования. Цитохром С может быть средством комбинированной терапии критических состояний. Показана высокая эффективность препарата при отравлении снотворными средствами, окисью углерода, при токсических, инфекционных и ишемических повреждениях миокарда, пневмониях, нарушениях мозгового и периферического кровообращения. Применяют также при асфиксии новорожденных и инфекционном гепатите. Доза препарата составляет 10–15 мг внутривенно, внутримышечно или внутрь (1–2 раза в день). Побочные эффекты редки и встречаются в основном при парентеральном введении в виде анафилактических реакций. В настоящее время разрабатывается липосомальная лекарственная форма цитохрома С, обеспечивающая более высокую биодоступность и эффективность по сравнению с обычной лекарственной формой (раствор).

Убинон используют в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца, при инфаркте миокарда. При применении препарата повышается толерантность к физической нагрузке, в крови повышается содержание протактина и снижается — тромбксана. Назначают взрослым внутрь по 0,03 г 3 раза в сутки. Курс лечения 1–3 мес. Спортсменам с целью восстановления после тяжелых физических нагрузок назначают по 0,045 г 2–3 раза в сутки в течение 7–10 дней. Препарат обычно хорошо переносится. Иногда возможны тошнота и расстройство стула.

Создание антигипоксанта с электроноакцепторными свойствами, образующими искусственные редокс-системы, преследует цель компенсировать дефицит при гипоксии естественного акцептора электронов — кислорода. Такие препараты должны шунтировать звенья дыхательной цепи, перегруженные электронами в условиях гипоксии, “снимать” электроны с этих звеньев и тем самым в определенной степени восстанавливать функцию дыхательной цепи и сопряженного с ней фосфорилирования. Кроме того, искусственные акцепторы электронов могут обеспечивать окисление пиридиннуклеотидов (НАДН) в цитозоле клетки, предупреждая в результате ингибирования гликолиза и избыточное накопление лактата.

Препараты, способные формировать искусственные редокс-системы, должны удовлетворять следующим основным требованиям: иметь оптимальный редокс-потенциал; обладать конформационной доступностью для взаимодействия с дыхательными ферментами; иметь свойство осуществлять как одно-, так и двухэлектронный перенос.

Из средств, формирующих искусственные редокс-системы, в медицинскую практику внедрен олифен, представляющий синтетический полихинон. Антигипоксический эффект препарата связан, в первую очередь, с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе электронов по дыхательной цепи. Полимеризованный фенольный комплекс обладает высокой антирадикальной активностью, препятствует развитию реакций свободнорадикального окисления и образованию перекисей липидов. Олифен обладает высокой электрон-объемной емкостью, связанной с полимеризацией фенольных ядер в орто-положении. Антигипоксическое действие олифена осуществляется в результате шунтирования транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, так как его окислительно-восстановительный потенциал составляет 300 мВ, что близко к значениям для цитохромоксидазы. В постгипоксическом периоде препарат приводит к быстрому окислению накопленных восстановленных эквивалентов (НАДФН₂, ФАДН). Тиосульфатная группировка препарата обеспечивает ему заметное антиоксидантное действие, стимулирует нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов. Средние дозы препарата составляют 2–4 мг/кг в сутки. Среди побочных эффектов — нежелательные вегетативные сдвиги, включая длительное повышение артериального давления у части больных, аллергические реакции, флебиты.

Антигипоксантом, созданным на основе естественно-го для организма макроэргического соединения — креатинфосфата, является препарат неотон. Действие креатинфосфата состоит в непосредственном фосфорилировании АДФ и увеличении тем самым количества АТФ в клетке. Под влиянием препарата стабилизируется сарколеммальная мембрана ишемизированных кардиомиоцитов, снижается агрегация тромбоцитов и увеличивается пластичность мембран эритроцитов. Наиболее изучено нормализующее влияние неотона на метаболизм и функции миокарда. Основными показаниями к применению неотона являются острый инфаркт миокарда, интраопе-

рационная ишемия миокарда или конечностей, хроническая сердечная недостаточность. Показана эффективность препарата у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Кроме того, препарат может быть использован в спортивной медицине для предотвращения неблагоприятных последствий физического перенапряжения. Дозы различаются в зависимости от вида патологии и составляют до 10–14 г в сутки внутривенно капельно в ранний период острого инфаркта миокарда, при интраоперационной ишемии миокарда или конечностей с последующим снижением до 4–8 г в сутки. При хронической сердечной недостаточности вводят по 1–4 г в сутки. Включение неотона в состав комплексной терапии хронической сердечной недостаточности позволяет, как правило, уменьшить дозу сердечных гликозидов и диуретиков. Побочные эффекты редки, возможно иногда кратковременное снижение артериального давления при быстрой внутривенной инъекции в дозе свыше 1 г.

Применение антигипоксантов, имеет широкие перспективы, поскольку антигипоксанты нормализуют основу жизнедеятельности клетки — ее энергетику, определяющую все остальные функции. Поэтому использование антигипоксических средств в критических состояниях может предотвращать развитие необратимых изменений в органах и вносить решающий вклад в спасение больного. Большинство антигипоксантов характеризуется малой токсичностью и хорошо совмещается с другими средствами терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антигипоксанты, Л. Д. Лукьянова (ред.), Итоги науки и техники ВИНТИ. Фармакология. Химиотерапевтические средства, 27, (1991).
2. Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы, СПб, Вып. 1–4 (1994).
3. Н. Ю. Семиголовский, *Анестезиол. и реаниматол.*, № 2, 56–59 (1998).
4. А. В. Смирнов, Б. И. Криворучко, *Анестезиол. и реаниматол.*, № 2, 50–55 (1998).
5. А. В. Смирнов, Б. И. Криворучко, И. В. Зарубина, О. П. Миронова, *Экспер. и клин. фармакол.*, 62(5), 59–62 (1999).
6. R. A. Axford-Gatley, and G. J. Wilson, *Cardiovasc. Res.*, 25(2), 89–92 (1991).
7. M. F. Rousseau, Y. Cocco, F. Bouvy, et al., *Circulation*, 86(Suppl. I), 174 (1992).

Поступила 24.01.2001

ANTIHYPOXANTS (A LECTURE)

S. V. Okovityi and A. V. Smirnov

Department of Pharmacology, St. Petersburg Military Medical Academy, ul. Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044 Russia