

- for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1065—1072.
14. Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A. et al. Isolated systolic hypertension prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375—380.
  15. Calabia J., Torguet P., Garsia M. et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9: 13—18.
  16. Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L. et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617—1623.
  17. Dart A.M., Cameron J.D., Gatzka C.D. et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressure in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242—1247.
  18. Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W. et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007; 49: 1271—1277.
  19. Messerli F.H., Bangalore S., Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? *Eur. Heart. J.* 2009; 30: 2427—2430.
  20. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218—1226.
  21. Sawada T., Yamada H., Dahlöf B., Matsubara H.; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2461—2469.
  22. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов. *Кардиология* 2008; 8: 60—68.
  23. Long S.B., Blaha M.J., Blumenthal R.S., Michos E.D. Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly. *Clin. Interv. Aging* 2011; 6: 27—35.
  24. Han S.H., Chung W.J., Kang W.C. et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: Comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int. J. Cardiol.* 2011; Feb. 2. [Epub ahead of print].
  25. Mäki-Petäjä K.M., Wilkinson I.B. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15(3): 290—303.
  26. Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population-based case-control study. *B.M.J.* 2011 Jul 4; 343: d3450. doi: 10.1136/bmj.d3450.

Поступила 18.10.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 615.23.03:616-008.922.1-008.64

## АНТИГИПОКСАНТЫ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов, А.Н. Смагина

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.П. Павлова

*Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Для улучшения энергетического статуса клетки могут быть использованы фармакологические препараты — антигипоксанты, представленные основными пятью группами (ингибиторы окисления жирных кислот, сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства, естественные компоненты дыхательной цепи, искусственные редокс-системы, макроэргические соединения). Приведены сведения о механизмах действия, основных эффектах и результатах клинических исследований препаратов, для которых антигипоксическое действие является главным или клинически значимым. Обращено внимание на сукцинатсодержащие препараты, сочетающие свойства сбалансированного полиионного раствора и антигипоксанта (реамберин, цитофлавин, ремаксол), эффективно реализующие свое лечебное действие при самой разнообразной патологии (ишемический инсульт, токсическая, гипоксическая и дисциркуляторная энцефалопатия, инфекционные заболевания, постгипоксические повреждения центральной нервной системы у новорожденных, различные интоксикации и др.).*

*Ключевые слова:* гипоксия, антигипоксанты, реамберин, цитофлавин

### ANTIHYPOXANTS IN CURRENT CLINICAL PRACTICE

S.V. Okovity, D.S. Sukhanov, V.A. Zaplutanov, A.N. Smagina

Sankt-Peterburg State Chemical and Pharmaceutical Academy; I.I. Mechnikov North-West State Medical University; I.P. Pavlov Sankt-Peterburg State Medical Academy

*Hypoxia is a universal process accompanying and determining the development of various pathological conditions. In the most general form hypoxia can be defined as the incompatibility between energy requirements of the cell and energy production in the system of mitochondrial oxidative phosphorylation. The energetic status of the cell can be improved by such pharmacological products as antihypoxants of 5 groups: inhibitors of fatty acid oxidation, succinate-containing and succinate-producing agents, components of the natural respiratory chain, artificial redox-systems, and macroergic compounds. This paper is focused on the mechanisms of action of these products, their major effects, and results of clinical studies. Special emphasis is laid on succinate-containing products combining properties of a balanced polyionic solution and an antihypoxant (reamberin, cytoflavin, remaxol). They are known to be effective against various pathological conditions including ischemic stroke, toxic, hypoxic and dyscirculatory encephalopathies, infectious diseases, posthypoxic lesions in the central nervous system of newborns, various intoxications, etc.*

*Key words:* hypoxia, antihypoxants, reamberin, cytoflavin

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального

окислительного фосфорилирования. Причины нарушения продукции энергии в гипоксической клетке неоднозначны: расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородтранспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции,

эндотоксемия. Непосредственной же причиной этой недостаточности при подавляющем большинстве патологических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии. В результате развивается угнетение митохондриального окисления. В первую очередь подавляется активность NAD-зависимых оксидаз (дегидрогеназ) цикла Кребса при начальном сохранении активности FAD-зависимой сукцинатоксидазы, ингибирующейся 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 однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях. Снижение концентрации АТФ в клетке приводит к ослаблению 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 фосфолиполиза и перекисного окисления липидов. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот (ЖК), усилению их перекисного окисления. Последнее стимулируется в результате подавления активности антиоксидантных систем из-за распада и торможения синтеза их белковых компонентов и в первую очередь супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др.

Энергодефицит при гипоксии способствует накоплению  $Ca^{2+}$  в цитоплазме клетки, поскольку блокируются энергозависимые процессы удаления  $Ca^{2+}$  из клетки, что приводит к активации  $Ca^{2+}$ -зависимых фосфолипаз. 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, что сопровождается увеличением расхода АТФ. Замыкается порочный круг: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует свободнорадикальное окисление, а активация свободнорадикальных процессов, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляет энергодефицит.

В отсутствие гипоксии некоторые клетки (например, кардиомиоциты) получают АТФ за счет расщепления ацетил-КоА в цикле Кребса и основными источниками энергии выступают глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). При адекватном кровоснабжении 60—90% ацетил-КоА образуется за счет окисления СЖК, а остальные 10—40% — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты. Примерно половина пировиноградной кислоты внутри клетки образуется за счет гликолиза, а вторая половина — из лактата, поступающего в клетку из крови. Катаболизм СЖК по сравнению с гликолизом требует большего количества кислорода для синтеза эквивалентного количества АТФ.

При достаточном поступлении кислорода в клетку глюкозная и жирнокислотная системы энергообеспечения находятся в состоянии динамического равновесия. В условиях гипоксии количество поступающего кислорода недостаточно для окисления ЖК. В результате в митохондриях происходит накопление недоокисленных активированных форм ЖК (ацилкарнитин, ацил-КоА), которые способны блокировать адениннуклеотид-транслоказу, что сопровождается подавлением транспорта произведенного в митохондриях АТФ в цитозоль, и повреждать мембраны клеток, оказывая детергентное действие.

Для улучшения энергетического статуса клетки может быть использовано несколько подходов:

- повышение эффективности использования митохондриями дефицитного кислорода вследствие предупреждения разобщения окисления и фосфорилирования, стабилизации мембран митохондрий;
- ослабление ингибирования реакций цикла Кребса, особенно поддержание активности сукцинатоксидазного звена;
- возмещение утраченных компонентов дыхательной цепи;
- формирование искусственных редокс-систем, шунтирующих перегруженную электронами дыхательную цепь;
- экономизация использования кислорода и снижение кислородного запроса тканей либо ингибирование путей его потребления, не являющихся необходимыми для экстренного поддержания жизнедеятельности в критических состояниях (нефосфорилирующее ферментативное окисление — терморегуляторное, микросомальное и др., неферментативное окисление липидов);
- увеличение образования АТФ в ходе гликолиза без увеличения продукции лактата;
- снижение расходов АТФ на процессы, не определяющие экстренное поддержание жизнедеятельности в критических ситуациях (различные синтетические восстановительные реакции, функционирование энергозависимых транспортных систем и т.д.);
- введение извне высокоэнергетических соединений.

В настоящее время одним из путей реализации этих подходов является применение фармакологических препаратов — антигипоксантов.

#### Классификация антигипоксантов [Оковитый С.В., Смирнов А.В., 2005]

1. Ингибиторы окисления жирных кислот.
2. Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства.
3. Естественные компоненты дыхательной цепи.
4. Искусственные редокс-системы.
5. Макроэргические соединения.

#### Ингибиторы окисления жирных кислот

Среди этой группы препаратов выделяют прямые ингибиторы карнитинпальмитилтрансферазы-I (пергекселин, этомоксир), парциальные ингибиторы окисления ЖК (ранолазин, триметазидин, мельдоний) и непрямые ингибиторы окисления ЖК (карнитин).

*Пергекселин и этомоксир* способны угнетать активность карнитин—пальмитилтрансферазы-I, нарушая таким образом перенос длинноцепочечных ацильных групп на карнитин, что приводит к блокаде образования ацилкарнитина. Вследствие этого падает внутримитохондриальный уровень ацил-КоА и уменьшается NADH/NAD соотношение, что сопровождается повышением активности пируватдегидрогеназы и фосфофруктокиназы, а следовательно, стимуляцией окисления глюкозы, что является более энергетически выгодным по сравнению с окислением ЖК.

Пергекселин назначают перорально в дозе 200—400 мг/сут длительностью до 3 мес, однако его клиническое применение ограничивается неблагоприятными эффектами — развитием невропатии и гепатотоксичностью. Этомоксир используют в дозе 80 мг/сут длительностью до 3 мес, однако вопрос о безопасности препарата окончательно не решен, учитывая его способность необратимо ингибировать карнитинпальмитилтрансферазу-I.

Триметазидин, ранолазин и мельдоний относят к парциальным ингибиторам окисления ЖК. *Триметазидин* (предуктал) блокирует 3-кетоацилтиолазу — один из ключевых ферментов окисления ЖК, что приводит к подавлению их окисления в митохондриях. Под влиянием препарата увеличиваются окисление пирувата и гликолитическая продукция АТФ, снижается концентрация АМФ и АДФ, тормозится накопление лактата и развитие ацидоза, подавляется свободнорадикальное окисление.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) TEMS у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) применение триметазидина способствовало уменьшению частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на 25% с повышением толерантности больных к физической нагрузке.

При инфаркте миокарда (ИМ) короткий внутривенный курс препарата не продемонстрировал влияния на госпиталь-

ную и долгосрочную смертность, а также на частоту комбинированной конечной точки (РКИ EMIP — FR). В то же время он достоверно уменьшал частоту тяжелых ангинозных приступов и рецидивов ИМ у больных, перенесших тромбоз.

У пациентов, перенесших ИМ, дополнительное включение триметазидина в стандартную терапию позволяет достичь уменьшения числа приступов стенокардии, сокращения применения короткодействующих нитратов и улучшения качества жизни (РКИ ПРИМА).

Получены первые данные об эффективности триметазидина у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Показано, что длительный (не менее года) прием препарата улучшает функциональный класс (ФК) и сократимость левого желудочка (ЛЖ) у больных с сердечной недостаточностью. В РКИ ПРЕАМБУЛА у больных с сочетанной патологией (ИБС+ХСН II—III ФК) триметазидин продемонстрировал способность несколько уменьшать ФК ХСН, улучшать клиническую симптоматику и переносимость физической нагрузки.

*Ранолазин* (ранекса) также является ингибитором окисления ЖК, хотя его биохимическая мишень пока не установлена. Он оказывает антиишемический эффект вследствие ограничения использования в качестве энергетического субстрата СЖК и увеличения использования глюкозы. Это приводит к образованию большего количества АТФ на единицу потребленного кислорода.

Ранолазин обычно используют в комбинированной терапии больных ИБС вместе с антиангинальными препаратами. Так, в РКИ ERICA показана антиангинальная эффективность ранолазина у больных со стабильной стенокардией, имевших приступы, несмотря на прием максимально рекомендуемой дозы амлодипина. У женщин эффективность препарата ниже, чем у мужчин.

Результаты РКИ MERLIN-TIMI 36 у больных с ИМ продемонстрировали, что препарат уменьшает выраженность клинических симптомов и обладает антиаритмической активностью, уменьшая число эпизодов тахикардии, однако не влияет на долгосрочный риск смерти и развития ИМ у пациентов с ИБС.

*Мельдоний* (милдронат) обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника  $\gamma$ -бутиробетаина. Вследствие этого нарушается карнитинопосредованный транспорт длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных ЖК. Это означает, что мельдоний практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как не может полностью блокировать окисление всех ЖК. Частичная блокада окисления ЖК включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая эффективнее (на 12%) использует кислород для синтеза АТФ.

Мельдоний, как и триметазидин, при стабильной стенокардии уменьшает частоту приступов стенокардии, повышает толерантность больных к физической нагрузке и снижает потребление короткодействующего нитроглицерина. Окончательно определить место препарата в лечении кардиологических больных можно будет по окончании РКИ MILLS 1 и MILLS 2.

*Карнитин* (витамин В<sub>3</sub>) является эндогенным соединением и играет важную роль в переносе длинноцепочечных ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение низших ЖК происходят без карнитина. Кроме того, карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА.

Антигипоксическое действие карнитина связано с блокадой транспорта ЖК в митохондрии, является дозозависимым и про-

### Сравнительный состав (в мг) сукцинатсодержащих препаратов

Компонент препарата	Реамберин (400 мл)	Ремаксол (400 мл)	Цитофлавин (10 мл)	Оксиметилэтилпиридина сукцинат (5 мл)
Парентеральные формы				
Янтарная кислота	2112	2112	1000	—
Оксиметилэтилпиридина сукцинат	—	—	—	250
N-метилглюкамин	3490	3490	1650	—
Никотинамид	—	100	100	—
Инозин	—	800	200	—
Рибофлавина мононуклеотид	—	—	20	—
Метионин	—	300	—	—
NaCl	2400	2400	—	—
KCl	120	120	—	—
MgCl	48	48	—	—
Пероральные формы				
Янтарная кислота	—	—	300	—
Оксиметилэтилпиридина сукцинат	—	—	—	100—150
Никотинамид	—	—	25	—
Инозин	—	—	50	—
Рибофлавина мононуклеотид	—	—	5	—

является при назначении высоких доз препарата, в то время как низкие дозы оказывают лишь витаминное действие. Одно из самых больших РКИ с применением карнитина — CEDIM. При проведении его было показано, что длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах (9 г/сут в течение 5 дней с переходом на пероральный прием 6 г/сут в течение 12 мес) у больных с ИМ ограничивает дилатацию ЛЖ.

### Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства

#### Сукцинатсодержащие средства

Практическое использование в качестве антигипоксантов находят препараты, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена. Это FAD-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии по сравнению с NAD-зависимыми оксидазами, может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене сукцината (янтарной кислоты). Сравнительный состав препаратов приведен в таблице.

В последние годы установлено, что янтарная кислота реализует свои эффекты не только как интермедиант различных биохимических циклов, но и как лиганд орфанных рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками (G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> и G<sub>s</sub>). Эти рецепторы обнаружены в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), а также в печени, селезенке, сосудах. Активация этих рецепторов сукцинатом, присутствующим в сосудистом русле, увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез, повышает артериальное давление (через непосредственное увеличение образования ренина). Некоторые эффекты янтарной кислоты представлены на схеме.

Одним из препаратов, созданных на основе янтарной кислоты, является *реамберин*, представляющий собой сбалансированный полиионный раствор с добавлением N-метилглюкаминовой соли янтарной кислоты. Наряду с антигипоксантами активностью, обусловленной сукцинатом, препарат обладает дезинтоксикационными (при различных интоксикациях, в частности, алкоголем, противотуберкулезными препаратами) и антиоксидантными (за счет активации ферментативного звена антиоксидантной системы) свойствами.

Реамберин используют при разлитом перитоните с синдромом полиорганной недостаточности, тяжелой сочетанной

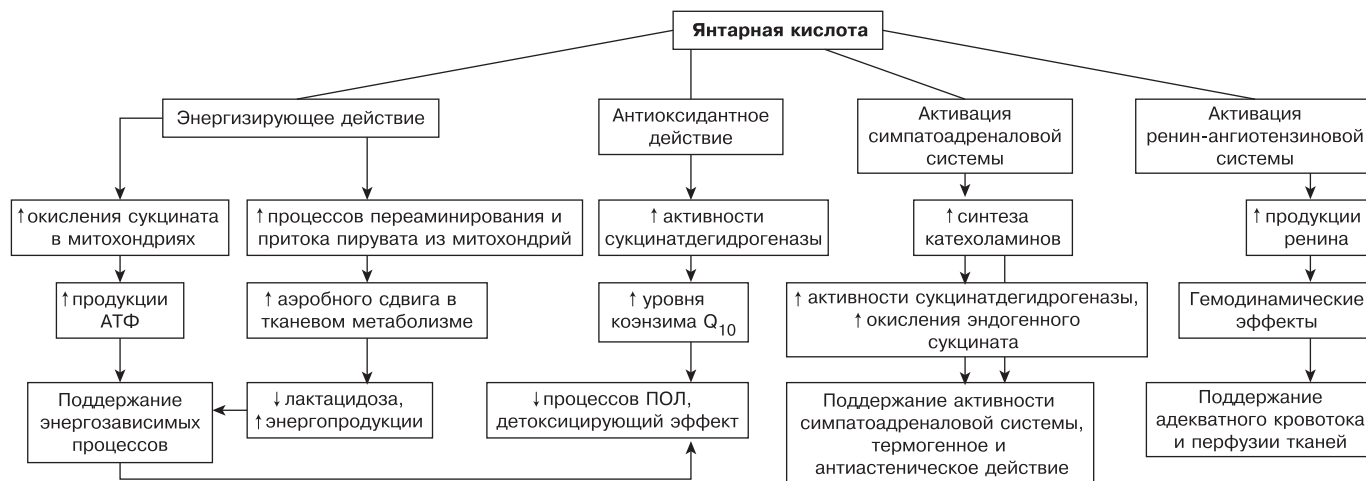


Схема. Некоторые эффекты экзогенно вводимой янтарной кислоты.

травме, острых нарушениях мозгового кровообращения (по ишемическому и геморрагическому типу).

Показана эффективность препарата (уменьшение длительности и выраженности основных клинических проявлений заболевания) при инфекционных заболеваниях (грипп и ОРВИ, пневмонии, острые кишечные инфекции), обусловленная его выраженным детоксицирующим и непрямым антиоксидантным действием.

Применение препарата у больных с поражением коронарных артерий при аортокоронарном шунтировании с пластикой ЛЖ и/или протезированием клапанов и использованием экстракорпорального кровообращения в интраоперационном периоде позволяет снизить частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде (в том числе повторных ИМ, инсультов, энцефалопатии).

Использование реамберина на этапе выведения из анестезии приводит к сокращению времени восстановления двигательной активности и адекватного дыхания, ускорению восстановления функций головного мозга.

Комбинированное антигипоксическое действие оказывает препарат *цитофлавин*. В данной рецептуре антигипоксическое действие янтарной кислоты дополняется рибофлавином, способным за счет своих коферментных свойств увеличивать активность сукцинатдегидрогеназы и оказывающим непрямым антиоксидантное действие (за счет восстановления окисленного глутатиона). Предполагается, что входящий в состав никотинамид активирует NAD-зависимые ферментные системы, однако этот эффект менее выражен, чем у NAD. За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода.

Основное применение цитофлавин нашел при гипоксических и ишемических повреждениях центральной нервной системы (ЦНС) (ишемический инсульт, токсическая, гипоксическая и дисциркуляторная энцефалопатия), а также в терапии различных патологических состояний, в том числе в комплексном лечении больных, находящихся в критическом состоянии. Так, применение препарата обеспечивает снижение летальности у больных с острым нарушением мозгового кровообращения до 4,8—9,6% против 11,7—17,1% у пациентов, не получавших препарат.

В достаточно крупном РКИ, включавшем 600 пациентов с хронической ишемией головного мозга, цитофлавин продемонстрировал способность уменьшать когнитивные расстройства и неврологические нарушения, восстанавливать качество сна и улучшать качество жизни.

Использование препарата для профилактики и лечения постгипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных, перенесших церебральную гипоксию/ишемию,

уменьшает частоту и выраженность неврологических осложнений, а в остром периоде перинатального поражения ЦНС позволяет достичь более высоких индексов психического и моторного развития детей на первом году жизни. Кроме того, показана эффективность препарата у детей при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах.

*Ремаксол* — препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора, антигипоксанта и гепатотропного средства. Антигипоксический эффект ремаксолоа сходен с таковым реамберина и обеспечивает как активацию синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения. Кроме того, предполагается, что янтарная кислота может выступать как паракринный агент, оказывающий воздействие на перитциты (клетки Ито) в печени через рецепторы SUCNR1. Это обуславливает активацию перитцитов, обеспечивающих синтез компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в метаболизме и регенерации клеток печеночной паренхимы.

Метионин активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Кроме того, под влиянием метионинаденозилтрансферазы из метионина и АТФ в организме образуется S-аденозилметионин (SAM).

Эффект инозина был рассмотрен выше, однако стоит упомянуть о том, что он обладает и свойствами нестероидного анаболика, ускоряющего репаративную регенерацию гепатоцитов.

Наиболее заметное действие ремаксолоа оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что позволяет использовать его в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах. Эффективность препарата установлена при вирусных (хронический вирусный гепатит С), лекарственных (противотуберкулезными агентами) и токсических (этанолом) поражениях печени.

Подобно S-аденозилметионину, ремаксол дает антидепрессивный и антиастенический эффекты. Кроме того, при острых алкогольных интоксикациях он уменьшает частоту развития и длительность алкогольного делирия, сроки пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и общую продолжительность лечения.

В качестве комбинированного сукцинатсодержащего препарата может рассматриваться и *оксиметилэтилпиридина сукцинат* — ОМЭПС (мексидол), представляющий собой комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином, обладающим относительно слабой антигипоксической активностью, но увеличивающим транспорт сукцината через мембраны. Подобно эмоксипину, ОМЭПС является ингибитором свободнорадикальных процессов, но оказывает более выраженное антигипоксическое действие.

Основные клинические испытания ОМЭПС были проведены по изучению его эффективности при расстройствах ишемического генеза (ИМ, ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия и другие состояния, сопровождающиеся гипоксией тканей).

Продолжительность приема и выбор индивидуальной дозы зависят от тяжести состояния больного. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая — 250 мг.

### Сукцинатобразующие средства

Со способностью превращаться в сукцинат в цикле Робертса ( $\gamma$ -аминобутиратном шунте) связано противогипоксическое действие оксипутирата натрия. Трансаминирование  $\gamma$ -аминоасляной кислоты с  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой является основным путем метаболической деградации  $\gamma$ -аминоасляной кислоты. Образующийся по ходу нейромимической реакции полуальдегид янтарной кислоты с помощью сукцинатсемиальдегиддегидрогеназы при участии NAD окисляется в янтарную кислоту, которая включается в цикл трикарбоновых кислот. Этот процесс протекает преимущественно в нервной ткани, однако в условиях гипоксии он может реализовываться и в других тканях.

Благоприятное действие оксипутирата натрия при гипоксии обусловлено тем, что он активирует энергетически более выгодный пентозный путь обмена глюкозы с ориентацией его на путь прямого окисления и образования пентоз, входящих в состав АТФ. Помимо этого, активация пентозного пути окисления глюкозы создает повышенный уровень NADP-H как необходимого кофактора синтеза гормонов, что особенно важно для функционирования надпочечников. Изменение гормонального фона при введении препарата сопровождается повышением в крови содержания глюкозы, которая дает максимальный выход АТФ на единицу использованного кислорода.

С обменом сукцината частично связан также противогипоксический эффект *полиоксифумарина*, представляющего собой коллоидный раствор, содержащий один из компонентов цикла Кребса — фумарат, хорошо проникающий через мембраны и легко утилизируемый в митохондриях. При наиболее жесткой гипоксии происходит обращение терминальных реакций цикла Кребса и фумарат превращается в сукцинат с накоплением последнего. При уменьшении глубины гипоксии направление терминальных реакций цикла Кребса меняется на обычное при этом, накопившийся сукцинат активно окисляется. В этих условиях и фумарат преимущественно окисляется после превращения в малат.

Полиоксифумарин используется в качестве компонента перфузионной среды для первичного заполнения контура аппарата искусственного кровообращения (11—30% объема) при операциях коррекции пороков сердца, положительно влияя на стабильность гемодинамики в постперфузионном периоде, снижая потребность в инотропной поддержке.

*Конфумин* (15% раствор фумарата натрия для инфузий) используется при различных гипоксических состояниях (гипоксия при нормоволемии, шок, тяжелые интоксикации), в том числе в тех случаях, когда противопоказано введение больших объемов жидкости и другие инфузионные препараты с антигипоксическим действием не могут быть использованы.

### Естественные компоненты дыхательной цепи

Практическое применение нашли и антигипоксанты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий — *цитохром С* и *убихинон* (убинон). Эти препараты выполняют заместительную функцию, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов.

Цитохром С может быть полезным средством комбинированной терапии критических состояний. В эксперименте доказано, что экзогенный цитохром С при гипоксии и повреждении мембран проникает в клетку и митохондрии, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования. Показана эффективность препарата при асфиксии новорожденных, отравлении снотворными средствами, окисью углерода, различных повреждениях миокарда, нарушениях мозгового и периферического кровообращения. Обычная доза препарата составляет 10—15 мг внутривенно, внутримышечно или внутрь (1—2 раза в день).

Комбинированным препаратом, содержащим цитохром С, является *энергостим* (цитохром С — 10 мг, никотинамиддинуклеотид — 0,5 мг, инозин — 80 мг), рекомендованный для применения при ИМ.

Убихинон (кофермент Q<sub>10</sub>) — кофермент, представляющий собой производное бензохинона. Он является переносчиком электронов и протонов от внутренней к наружной стороне мембраны митохондрий, компонентом дыхательной цепи, а также способен выполнять роль антиоксиданта.

*Убихинон* (убинон) в основном изучался в комплексной терапии больных с ИБС, ИМ и ХСН.

У больных с ИБС I—II ФК препарат позволяет улучшить клиническое течение заболевания, снизить частоту приступов, повысить толерантность к физической нагрузке. Сам препарат, однако, не приводит к увеличению коронарного кровотока и не способствует уменьшению кислородного запроса миокарда (хотя и может давать небольшой брадикардический эффект). Вследствие этого антиангинальный эффект препарата проявляется через некоторое время (до 3 мес). Препарат малоэффективен у больных с резким снижением толерантности к физической нагрузке, а также при наличии высокой степени стенозирования коронарных артерий.

При ХСН использование убихинона в комбинированной терапии позволяет увеличить сократимость ЛЖ и улучшить эндотелиальную функцию. Достоверное положительное влияние препарат оказывает на ФК у больных с ХСН и число госпитализаций. Эти положительные эффекты препарата проявляются преимущественно при использовании высоких (300 мг/сут), но не низких (до 100 мг/сут) доз препарата.

Согласно результатам небольшого РКИ, у пациентов, получающих статины, убихинон в отличие от токоферола редуцирует миопатические симптомы, уменьшает мышечную боль (на 40%).

В качестве производного убихинона может рассматриваться *идебенон*, который по сравнению с коэнзимом Q<sub>10</sub> обладает меньшим размером молекулы, меньшей гидрофобностью и большей антиоксидантной активностью. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Наряду с антигипоксическим и антиоксидантным эффектами он оказывает мнемотропное и ноотропное действие, развивающееся после 20—25 дней лечения. Основные показания к применению идебенона — цереброваскулярная недостаточность различного генеза, органические поражения ЦНС.

### Искусственные редокс-системы

Создание антигипоксантов с электроноакцепторными свойствами, образующими искусственные редокс-системы, преследует цель в какой-то мере компенсировать развивающийся при гипоксии дефицит естественного акцептора электронов — кислорода. Такие препараты шунтируют звенья дыхательной цепи, перегруженные электронами в условиях гипоксии, «снимают» электроны с этих звеньев и тем самым в определенной степени восстанавливают функцию дыхательной цепи и сопряженного с ней фосфорилирования. Кроме того, они могут обеспечивать окисление пиридиннуклеотидов (*nADH*) в цитозоле клетки, предупреждая ингибирование гликолиза и избыточное накопление лактата.

Из препаратов этой группы в медицинскую практику внедрен *олифен* (гипоксен), представляющий собой синтетический полихинон. Применение препарата разрешено при тяжелых травматических поражениях, шоке, кровопотере, обширных оперативных вмешательствах, деструктивном панкреатите. Включение олифена в комплекс терапевтических мероприятий снижает летальность у больных с травматическим шоком, способствует более быстрой стабилизации гемодинамики в послеоперационном периоде.

У больных с ИБС он уменьшает ишемические проявления, снижает свертываемость крови и общее потребление кислорода. При ИМ, однако, препарат не продемонстрировал непосредственного антиангинального и антиаритмического эффекта, а также положительного влияния на показатели нарушенной центральной и внутрисердечной гемодинамики.

У больных с ХСН на фоне олифена уменьшаются про-

явления тканевой гипоксии, но особого улучшения насосной функции сердца не происходит.

Остается открытым вопрос об эффективности олифена в остром периоде цереброваскулярных заболеваний (при декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии, ишемическом инсульте). Показано отсутствие влияния препарата на состояние магистрального мозгового и динамику системного кровотока.

### Макроэргические соединения

Антигипоксантом, созданным на основе естественного для организма макроэргического соединения *креатинфосфата*, является препарат неотон. В миокарде и в скелетной мышце креатинфосфат выполняет роль резерва химической энергии и используется для ресинтеза АТФ, гидролиз которой обеспечивает образование энергии, необходимой в процессе сокращения актомиозина. Действие креатинфосфата состоит

в непосредственном фосфорилировании АДФ и увеличении тем самым количества АТФ в клетке.

Основными показаниями к применению креатинфосфата являются ИМ (острый период), интраоперационная ишемия миокарда или конечностей. При этом следует отметить, что однократная инфузия препарата не влияет на клинический статус и состояние сократительной функции ЛЖ.

Завершая характеристику антигипоксантов, необходимо еще раз подчеркнуть, что применение указанных препаратов имеет широкие перспективы, поскольку они нормализуют саму основу жизнедеятельности клетки – ее энергетику, определяющую все остальные функции.

Практическое использование препаратов этого класса должно основываться на раскрытии механизмов их антигипоксического действия, учете фармакокинетических особенностей, результатах крупных рандомизированных клинических исследований и экономической целесообразности.

### Сведения об авторах:

*Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия*

Оковитый Сергей Владимирович — зав. каф. фармакологии; e-mail: okovityu@mail.ru

Заплутанов Василий Андреевич —

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова*

Суханов Дмитрий Сергеевич — доц. каф. фтизиопульмонологии

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. акад. И. П. Павлова*

Смагина Анна Николаевна — канд. мед. наук, асс. каф. инф. болезней с курсом ВИЧ-медицины.

### ЛИТЕРАТУРА

1. **Афанасьев В.В.** Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей. СПб., 2006.
2. Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q<sub>10</sub> в кардиологической практике. М.; 2009.
3. Гипоксен. Применение в клинической практике (основные эффекты, механизм действия, применение). М.; 2009.
4. **Гуревич К.Г.** Применение триметазидина в современной клинической практике. Фарматека 2006; 5: 62—65.
5. **Калвиныш И.Я.** Милдронат. Механизм действия и перспективы его применения. Рига; 2002.
6. **Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю.** Современные реальности клинического применения антигипоксантов. ФАРМиндекс: ПРАКТИК. 2002; 3: 102—122.
7. **Кондрашова М.Н.** Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вопр. биол. мед. и фармац. химии 2002; 1: 7—12.
8. **Лукьянова Л.Д.** Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. В кн.: Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях: Материалы Всероссийской науч. конф. СПб.; 2004.
9. **Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А.** и др. Оценка эффективности цитофлавина при остром ишемическом инсульте (результаты многоцентрового открытого рандомизированного контрольно-сравнительного исследования). Журнал неврол. и психиатр. 2010; 12: 29—37.
10. **Оковитый С.В., Смирнов А.В., Шуленин С.Н.** Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. СПб.; 2005.
11. **Перепеч Н.Б.** Неотон (механизмы действия и клиническое применение). 2-е изд. СПб.; 2001.
12. **Лукьянова Л.Д., Ушаков И.Б.** (ред.). Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.; Воронеж; 2004.
13. Реамберин: реальность и перспективы: Сборник науч. статей. СПб.; 2002.
14. **Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г.** и др. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Журн. неврол. и психиатр. 2011; 1: 37—33.
15. **Смирнов А.В., Аксенов И.В., Зайцева К.К.** Коррекция гипоксических и ишемических состояний с помощью антигипоксантов. Воен. мед. журн. 1992; 10: 36—40.
16. **Смирнов А.В., Криворучко Б.И.** Антигипоксанты в неотложной медицине. Анестезиол. и реаниматол. 1998; 2: 50—55.
17. **Суслина З.А., Романцов М.Г., Коваленко А.Л.** и др. Терапевтическая эффективность инфузионного раствора цитофлавина в клинической практике. Клин. мед. 2010; 4: 61—68.
18. **Тихомирова О.В., Романцов М.Г., Михайлова Е.В., Говорова Л.В.** Патогенетически обоснованная направленность коррекции нарушений антиоксидантной системы у детей с острыми кишечными инфекциями. Эксперим. и клин. фармакол. 2010; 9: 28—34.
19. **Chaitman B.R.** Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: review of evidence from clinical trials. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2004; 9: S47—S64.
20. **Colonna P., Illiceto S.** Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Am. Heart J. 2000; 139: S124—S130.
21. **He W., Miao F. J.-P., Lin D. C.-H.** et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. Nature 2004; 429: 188—193.
22. **Hermann H.P.** Energetic stimulation of the heart. Cardiovasc. Drugs Ther. 2001; 15: 405—411.
23. **Lopaschuk G.D.** Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? Coron. Artery Dis. 2001; 12: S8—S11.
24. **Marzilli M.** Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. Curr. Med. Res. Opin. 2003; 19: 661—672.
25. **Minko T., Wang Y., Pozharov V.** Remediation of cellular hypoxic damage by pharmacological agents. Curr. Pharm. Des. 2005; 11: 3185—3199.
26. **Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E.** et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. J.A.M.A. 2007; 297: 1775—1783.
27. **Myrmet T., Korvald C.** New aspects of myocardial oxygen consumption. Invited review. Scand. Cardiovasc. J. 2000; 34: 233—241.
28. **Sabbah H.H., Stanley W.C.** Partial fatty acid oxidation inhibitors: a potentially new class of drugs for heart failure. Eur. J. Heart. Fail. 2002; 4: 3-6.
29. **Schofield R.S., Hill J.A.** Role of metabolically active drugs in the management of ischemic heart disease. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2001; 1: 23—35.
30. **Stanley W.C.** Partial fatty acid oxidation inhibitors for stable angina. Expert Opin. Invest. Drugs 2002; 11: 615—629.
31. **Stanley W.C., Chandler M.P.** Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions? Cardiovasc. Res. 2002; 7: 115—130.
32. **Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A.** et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 566—575.
33. **Wolff A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferrari R.** Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. Heart Fail. Rev. 2002; 7: 187—203.

Поступила 03.02.12