

# ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПОКСАНТОВ

УДК 615.015:616-001.8

© О. С. Левченкова, В. Е. Новиков, Е. В. Пожилова

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ.

## Ключевые слова:

гипоксия; антигипоксанты прямого энергизирующего действия; антигипоксанты непрямого энергизирующего действия; фармакологическая коррекция гипоксии.

## Резюме

В обзоре изложены современные представления о фармакодинамике основных групп антигипоксантов. На основании анализа данных литературы и собственных экспериментальных исследований обсуждаются механизмы антигипоксической активности препаратов прямого и непрямого энергизирующего действия. Рассматриваются вопросы клинической эффективности и применения в медицинской практике лекарственных препаратов с антигипоксической активностью.

## ВВЕДЕНИЕ

Приоритет в создании специфических фармакологических средств для защиты от гипоксии принадлежит отечественным ученым. Впервые это направление стало разрабатываться в 60-е годы XX века на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в Ленинграде под руководством профессора В. М. Виноградова. В те же годы был введен в употребление термин «антигипоксанты». Первыми соединениями, которые стали называть антигипоксантами, были аминотиоловые производные, такие как гутимин [13].

В последующие годы соединения иной химической структуры (цитохром С, убихинон, гипоксен, мексидол и др.) существенно расширили класс антигипоксантов, и на сегодняшний день это уже достаточно внушительный самостоятельный класс фармакологических веществ. В настоящее время обсуждение вопросов фармакологии антигипоксантов перестало носить сугубо экспериментально-теоретический характер. Накопленная база экспериментальных данных, успешные клинические исследования позволили многим соединениям найти своё клиническое применение [33, 34, 42, 45, 46, 47, 48, 49].

Взгляд на то, какие именно лекарственные средства можно отнести к собственно антигипоксантам, с течением времени претерпел ряд изменений. Поскольку главными показателями гипоксии являются нарушения энергетического обмена, то и защита организма от гипоксии должна заключаться, прежде всего, в восстановлении энергетического баланса клетки. Поэтому в настоящее время антигипоксан-

тами принято называть вещества метаболического типа действия, способные корректировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать тем самым устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию [7, 18, 36, 43].

Сегодня антигипоксанты все чаще назначают в составе комбинированной фармакотерапии при различных заболеваниях, сопровождаемых состояниями гипоксии и ишемии. Если очертить круг основных показаний к применению антигипоксантов, то можно выделить такие значимые направления их использования, как нейропротекция, кардиопротекция, гепатопротекция, гастропротекция, ангиопротекция.

По механизму действия и месту приложения действия в системе внутриклеточного метаболизма антигипоксанты можно подразделять на вещества прямого и непрямого энергизирующего действия.

## АНТИГИПОКСАНТЫ ПРЯМОГО ЭНЕРГИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

В эту группу относятся так называемые корректоры нарушений энергетического обмена (иначе корректоры дисфункции дыхательной цепи митохондрий). Они оказывают прямое влияние на работу митохондриальных ферментных комплексов (рис. 1). Среди них выделяют три основных типа:

**1. Корректоры нарушенной электронтранспортной функции МФК I** (1-го митохондриального ферментного комплекса). К ним относятся, в частности, производные хинонов, гипоксен, а также производные рибофлавина и никотинамид. Средствами растительного происхождения, содержащими хинонную структуру в молекуле, являются флавоноиды. Среди биофлавоноидов наиболее широкое применение имеют рутин, кверцетин, гесперидин, которые нашли свое применение преимущественно в качестве ангиопротекторов. Так, например, гесперидин в комбинации с диосмином (детралекс) используется при венозной недостаточности нижних конечностей. В эксперименте показана кардиопротекторная активность диосмина и гесперидина [19, 28].

Основным синтетическим антигипоксантом, нормализующим работу МФК1, является гипоксен (МНН полидигидроксибензилсульфонат натрия). Гипоксен был синтезирован в середине 70-х годов,

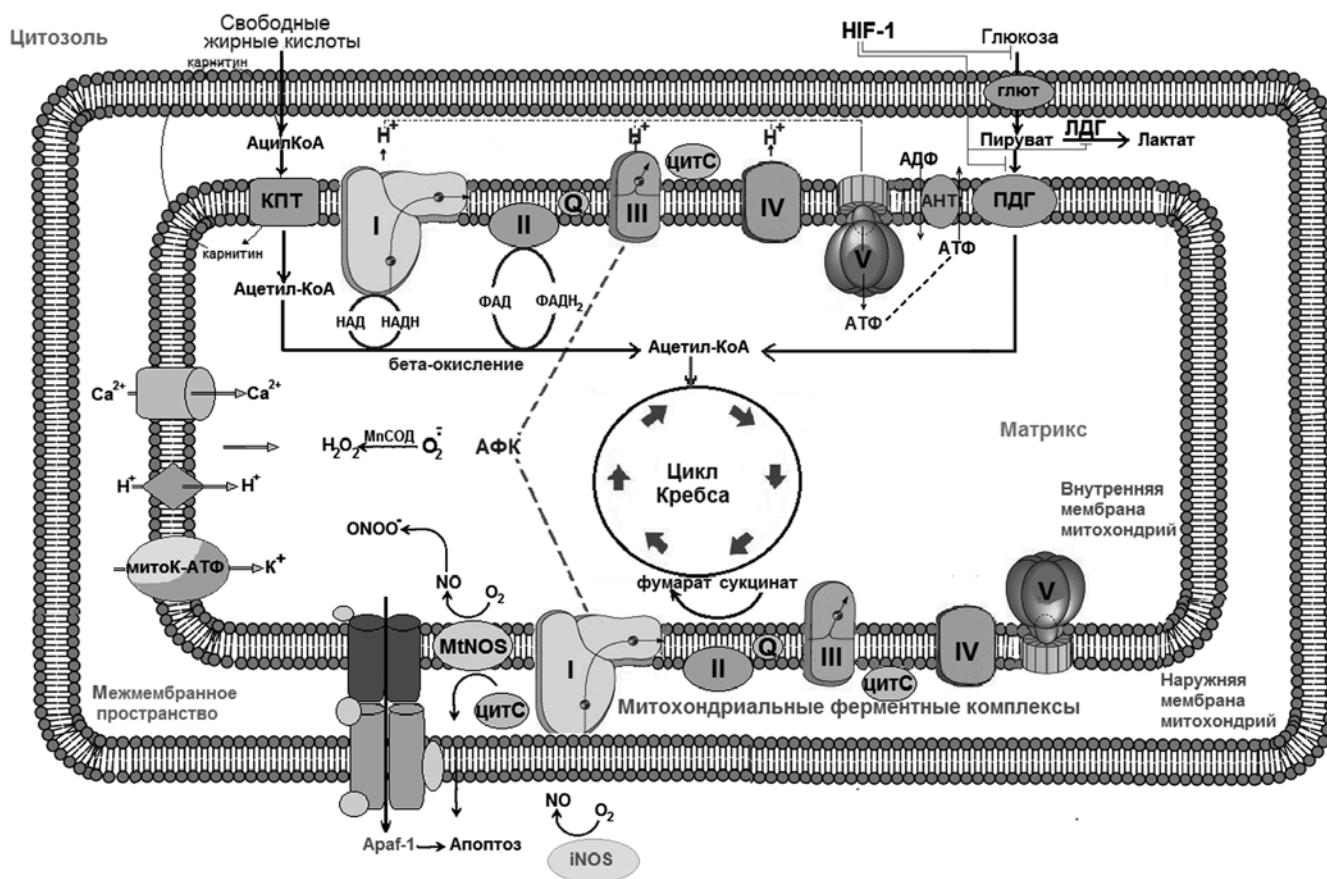
с 1996 года разрешен к медицинскому применению. Гипоксен не является естественным компонентом дыхательной цепи, в литературе препараты подобного типа действия называют «искусственные редокс-системы» [29, 33]. Гипоксен играет роль переносчика электронов, способен прокладывать искусственный канал в обход поврежденного 1-го и 2-го комплексов дыхательной цепи митохондрий, ингибированных вследствие гипоксии. В результате он способен восстанавливать процесс образования макроэргов (АТФ и креатинфосфата), нарушенный патологическими факторами. Кроме того, гипоксен активирует системы транспорта кислорода от эритроцита в ткани.

Антигипоксический эффект гипоксена сопровождается значительным снижением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови. Антиоксидантные свойства препарата обусловлены его полигидрофениленовой структурой, гидроксильные группы которой легко отдают свой атом водорода и способны связать большое количество свободных радикалов.

Клиническая эффективность гипоксена продемонстрирована во многих исследованиях [1, 34, 35], результаты которых можно представить в виде следующих показаний к применению: при ишемической

болезни сердца (ИБС) как для профилактики приступов стенокардии, так и при лечении острого инфаркта миокарда; в комплексном лечении ишемических и травматических повреждений ЦНС; в комплексном лечении острых и хронических заболеваний легких (пневмоний, хронического обструктивного бронхита и др.); при обширных оперативных вмешательствах, комплексной терапии тяжелых травматических повреждений, при кровопотере, ожоговой болезни; при гипоксии, развивающейся при нахождении организма в экстремальных условиях (гипертермия, высокогорье, подводные работы, повышенные физические нагрузки, операторская деятельность и др.); при алкогольной интоксикации. Показана эффективность гипоксена на модели токсического гепатита, когда его применение приводило к выраженному повышению функциональной способности митохондрий печени [17], выявлены гастропротекторные свойства [32]. Возможно местное применение гипоксена. Так, препарат показан при генерализованном пародонтите [22].

**2. Активаторы функции МФК II** (2-го митохондриального ферментного комплекса) поддерживают активность сукцинатоксидазного (ФАД-зависимого)



■ **Рис. 1. Возможные митохондриальные мишени действия антигипоксантов:**

I — комплекс НАДН-дегидрогеназы, II — комплекс сукцинатдегидрогеназы, III — комплекс убиквинол цитохрома С оксидоредуктазы, IV — комплекс цитохромоксидазы, V — комплекс АТФ-синтазы, HIF-1 — гипоксией индуцированный фактор-1, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПДГ — пируватдегидрогеназа, митК-АТФ — митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал, mtNOS — митохондриальная синтаза оксида азота, MnSOD — митохондриальная марганца супероксиддисмутаза, АФК — активные формы кислорода, КПТ — карнитин-пальмитилтрансфераза, Araf-1 (англ. Apoptotic peptidase activating factor 1) — апоптоз инициирующий белковый фактор-1

звена, позднее угнетающегося при гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами при наличии в митохондриях субстрата окисления в данном звене — сукцината (янтарной кислоты). Недостаточное количество сукцината, а также недостаточная активность сукцинатдегидрогеназы могут стать факторами, лимитирующими данный механизм. Создание условий, обеспечивающих активность сукцинатаоксидазного пути окисления на начальной стадии нарушений энергетического обмена при гипоксии, позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию клеток.

Для активации этого срочного компенсаторного механизма используются следующие подходы: применение солей янтарной кислоты (натрия или аммония сукцината); применение различных органических сукцинатсодержащих соединений (мексидол, проксипин, реамберин); активация эндогенного образования сукцината либо путем введения предшественников сукцината, которые метаболизируются до янтарной кислоты, либо через повышение активности сукцинатдегидрогеназы (натрия оксипутират, пирацетам, эмоксипин) [14].

Поиск и внедрение в клиническую практику такого типа действия препаратов прошел целую эволюцию. Первым препаратом был сукцинат натрия, который при курсовом применении оказывал слабое антигипоксическое действие, что связано с низкой проницаемостью сукцината через биологические мембраны. Затем стали комбинировать сукцинат с некоторыми метаболитами, которые должны были способствовать лучшему его проникновению в клетку, например, с лимонной кислотой в препарате лимонтар, что несколько повышало биодоступность сукцината, но он все равно не проникал внутрь митохондрий. К подобным препаратам относится когитум (ацетиламиносукцинат), он нашел своё применение в лечении астении, поскольку способствует стабилизации процессов нервной регуляции, но не используется как антигипоксикант [44].

К сукцинатсодержащим препаратам относится средство неотложной помощи — реамберин (мелюмина натрия сукцинат), используемый в отделениях интенсивной терапии и реанимации в качестве антигипоксического и детоксицирующего средства при острых интоксикациях различной этиологии, при гипоксических состояниях в результате массивной кровопотери, острой сердечной и дыхательной недостаточности и других нарушениях кровообращения органов и тканей [27]. Однако при применении реамберина, как и при применении других препаратов, содержащих экзогенный сукцинат, необходимо учитывать, что они относительно плохо проникают через биологические мембраны.

Более перспективен в этом смысле сукцинатсодержащий препарат мексидол (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат), сочетающий

антигипоксическую активность сукцината с антиоксидантными свойствами основания (производное 3-оксипиридина). Именно молекула 3-оксипиридина облегчает проникновение сукцината в клетку и его последующее окисление в дыхательной цепи (т.е. сукцинат используется митохондриями в качестве субстрата окисления). Мексидол вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран [10, 21].

Мексидол оказывает отчетливое антигипоксическое действие в условиях гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и гемической гипоксии. Доказана эффективность мексидола при гипоксии миокарда и при разных вариантах церебральной гипоксии. Изучено влияние мексидола и его структурных аналогов на функцию митохондрий мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Достоверно установлено, что мексидол активизирует дыхательную функцию митохондрий, повышает сопряженность процессов окисления и фосфорилирования и синтез АТФ в единицу времени [29].

В настоящее время у мексидола выявлены и другие фармакологические эффекты (ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие), что расширяет спектр показаний для его применения. В клинике мексидол применяют при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегето-сосудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга, абстинентном синдроме при алкоголизме и наркоманиях, при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [3, 11]. Включение мексидола в комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита (в виде аппликаций или ультрафонофореза) повышает эффективность фармакотерапии и сокращает сроки лечения [40, 41].

Разрабатываются новые лекарственные формы и способы доставки мексидола в организм. В частности, ведется изучение возможности использования средства в трансдермальных системах. Разработаны составы и сконструированы матричные пластыри с мексидолом [20].

**3. Корректоры цитохромного участка дыхательной цепи.** К этой группе относятся препараты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий, участвующие в переносе электронов (цитохром С и убинон), а также комбинированные препараты: энергостим и цитофлавин. В экспериментальных исследованиях показано, что экзогенный цитохром С при гипоксии проникает в клетку и митохондрии,

встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования.

Вопрос эффективности препарата цитохрома С в клинической практике остается дискуссионным. С одной стороны, показано, что цитохром С может быть полезным средством комбинированной терапии критических состояний. Показана эффективность препарата при отравлении снотворными средствами, окисью углерода, инфекционных и ишемических повреждениях миокарда, пневмониях, нарушениях мозгового и периферического кровообращения, катаракте и склеротической макулодистрофии [4]. С другой стороны, лекарственная форма водорастворимого цитохрома С имеет существенные недостатки — препарат не проникает через биологические мембраны в клетку и быстро выводится из организма. Проникновению водорастворимого препарата через липидные участки биомембран, а также удержанию его в деструктивных участках организма, возможно, способствовало бы инкапсулирование его в липосомальную оболочку. Кроме того, являясь ферментным препаратом, получаемым путем экстракции из ткани сердца крупного рогатого скота и свиней, цитохром С может вызывать аллергические реакции.

Другим компонентом дыхательной цепи, выступающим в роли переносчика электронов в электротранспортной цепи митохондрий, увеличивающим при этом уровень АТФ в тканях, является коэнзим Q10 — убихинон. Показано, что применение КоQ10 сопровождается увеличением его содержания в митохондриях мозга, что, в свою очередь, оказывает протекторное влияние при некоторых нейродегенеративных заболеваниях. Положительный эффект КоQ10 отмечают при ишемии-реперфузии и в условиях активации перекисного окисления липидов. Однако, несмотря на рост популярности КоQ10, данные об эффективности применения фармакологических препаратов коэнзима Q10 как в клинике, так и в эксперименте достаточно противоречивы [26, 53].

К сожалению, в связи с нерастворимостью в воде, относительно небольшой растворимостью в жирах и достаточно большой молекулярной массой коэнзима Q10, биодоступность его, определенная в опытах на крысах, составляет всего около 2–3 %. Определение абсолютной биодоступности СоQ10 у человека на сегодня невозможно из-за отсутствия форм для внутривенного введения.

Тем не менее, клинические исследования последних десятилетий показали терапевтическую эффективность коэнзима Q10 в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза и синдрома хронической усталости. В связи с особенностями фармакокинетики коэнзима Q10 препарат должен назначаться длительно с целью повышения его содержания в ткани сердца и оказания кардиопротек-

торного эффекта. Кардиопротекторное действие коэнзима Q10 многократно и убедительно показано в эксперименте. Одним из механизмов кардиопротекторного действия коэнзима Q10 может быть ингибирование временных пор в мембране митохондрий, открывающихся под действием активных форм кислорода [27, 51]. Следует отметить, что применение убинаона на фоне уже развившейся гипоксии оказывается малоэффективным, а отсутствие инфузионной лекарственной формы затрудняет его применение в неотложной медицине.

С целью проведения комплексной фармакотерапии гипоксических состояний перспективно применение комбинированных препаратов, каждый компонент которых обладает разным механизмом антигипоксического действия, что способствует потенцированию их защитных эффектов. Этим объясняется появление комбинированных препаратов антигипоксантов. Так, например, был создан препарат энергостим, содержащий никотинамидадениндинуклеотид (НАД), цитохром С и инозин. После внутривенного введения экзогенный НАД, проникая через мембраны митохондрий, ликвидирует дефицит цитозольного НАД, восстанавливает активность НАД-зависимых дегидрогеназ. Экзогенный цитохром С в митохондриях нормализует перенос электронов и протонов к цитохромоксидазе, а включение инозина — метаболита, стимулирующего синтез адениловых нуклеотидов, усиливает коронарный кровоток. По данным некоторых авторов, по эффективности лечения инфаркта миокарда в составе традиционной комбинированной терапии препарат во много раз превосходит действие других антигипоксантов: в 3–4 раза — милдронат, гипоксен и солкосерил, в 5–6 раз — цитохром С, убихинон и даже триметазидин [45]. Но в настоящее время препарат практически не используется.

Другим комбинированным препаратом является цитофлавин, в состав которого входят сукцинат, инозин, никотинамид и рибофлавина мононуклеотид натрия. Благодаря входящим в состав активным веществам цитофлавин активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты и снижает образование свободных радикалов. Оказывает противоишемическое действие, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза [24]. Цитофлавин используют в качестве нейропротектора при острых нарушениях мозгового кровообращения, хронической ишемии мозга, токсической и постгипоксической энцефалопатии, отравлении нейротропными ядами и др. [15].

Препарат неотон, созданный на основе макроэргического соединения — креатинфосфата, компенсирует дефицит креатинфосфата в клетке в условиях

кислородной недостаточности. Креатинфосфат играет ключевую роль в энергетическом обеспечении мышечного сокращения, осуществляя внутриклеточный транспорт энергии от мест производства к местам использования. С исчерпанием запасов креатинфосфата клетка теряет способность сокращаться даже при наличии достаточного количества АТФ. Наиболее изучено нормализующее влияние неотона на метаболизм и функции миокарда. При повреждении миокарда существует тесная связь между содержанием в клетке высокоэнергетических фосфорилирующих соединений, выживаемостью клетки и способностью к восстановлению функции сокращения. Основными показаниями к применению креатинфосфата являются острый инфаркт миокарда, интраоперационная ишемия миокарда, хроническая сердечная недостаточность. Неотон может применяться в неврологии для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения [27].

Раньше для устранения энергодифицита, развивающегося при гипоксии, применяли экзогенный АТФ. Однако препараты АТФ проявляют слабую антигипоксическую активность из-за практического дефосфорилирования в крови и поступления в клетку в энергетически обесцененном виде. Опыт его клинического применения показал низкую эффективность [34]. Использование его предшественника инозина (рибозина) также не может гарантировать увеличение пула готового АТФ в клетках миокарда, поскольку как доставка производного пурина, так и его проникновение в клетку в условиях ишемии достаточно затруднены.

## АНТИГИПОКСАНТЫ НЕПРЯМОГО ЭНЕРГИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Антигипоксантами этой группы относятся к корректорам нарушений метаболических путей. Подобные препараты не оказывают прямого влияния на работу митохондриальных ферментных комплексов, но влияют на различные метаболические процессы внутри клетки, которые связаны с энергетическим обменом. Тем не менее, подобное воздействие в гипоксических условиях (активация или подавление энергетических процессов) может оказывать положительное влияние на энергетику клетки, что и обуславливает антигипоксический эффект данной группы соединений.

Антигипоксантами непрямого энергизирующего действия условно подразделяют на:

- **корректоры нарушений транспорта и окисления жирных кислот:** триметазидин, милдронат, ранолазин, L-карнитин.
- **корректоры нарушенной эффективности гликолиза:** амтизол, гутимин, метапрот.
- **корректоры нарушений обмена пирувата:** тиамин, кокарбоксилаза, биотин, димесфосфон.
- **корректоры дефектов цикла трикарбоновых кислот:** актовегин, солкосерил, липоевая кислота.

Первую группу, которую также называют ингибиторами окисления жирных кислот, используют в настоящее время в комплексной терапии ИБС.

Как известно, необходимым условием нормального функционирования кардиомиоцитов является поддержание должного уровня синтеза АТФ. В условиях нормоксии 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 миокарда 60–90% ацетил-КоА образуется за счет окисления свободных жирных кислот, а остальные 10–40% — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты (ПВК). Примерно половина ПВК внутри клетки образуется за счет гликолиза, а вторая половина — из лактата, поступающего в клетку из крови. Если в клетке достаточно кислорода, то окисление жирных кислот внутри митохондрий является самым продуктивным путем окисления, дающим организму максимальное количество энергии (т.е. молекул АТФ). Но в условиях гипоксии количество поступающего кислорода недостаточно для окисления жирных кислот, происходит накопление недоокисленных форм жирных кислот (ацилкарнитин, ацил-КоА), которые способны блокировать адезиннуклеотидтранслоказу, что сопровождается подавлением транспорта произведенного в митохондриях АТФ в цитозоль и повреждением мембраны клеток. Образование АТФ через окисление глюкозы требует меньше кислорода, чем образование АТФ из СЖК, поэтому в условиях гипоксии применение ингибиторов окисления жирных кислот является патогенетически оправданным.

В зависимости от того, на каком этапе и каким именно образом эти препараты снижают окисление жирных кислот в пользу окисления глюкозы, их подразделяют на:

- прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы-I, которые блокируют образование комплекса карнитин-СЖК и его трансмембранный транспорт в митохондрии (пергекселин, этомоксир; в России данные препараты не зарегистрированы);
- парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (триметазидин, милдронат, ранолазин);
- не прямые ингибиторы окисления жирных кислот (карнитин).

Триметазидин блокирует фермент цикла окисления свободных жирных кислот — 3-кетоацил КоА-тиолазу, что ведет к частичному угнетению окисления жирных кислот и компенсаторной активации окисления глюкозы [39]. В результате усиливается синтез АТФ при снижении потребности миокарда в кислороде. Известно также, что триметазидин стимулирует процесс обновления фосфолипидов в клетках, обеспечивая защиту мембран от ишемического повреждения.

Свободные ЖК, которые не используются в цепи  $\beta$ -окисления, активно участвуют в синтезе фосфолипидов, обеспечивающих восстановление поврежденных мембранных структур. Немаловажно и то, что триметазидин уменьшает степень выраженности внутриклеточных электролитных нарушений, возникающих при ишемии и реперфузии миокарда, предотвращая развитие внутриклеточного ацидоза, устраняет перегрузку ишемизированной клетки ионами кальция. Это также способствует экономии АТФ. Кроме того, триметазидин опосредованно повышает активность антиоксидантных ферментов, препятствуя окислительному стрессу. Клиническая эффективность триметазидина подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями, в которых продемонстрированы кардиопротекторные свойства препарата при стабильной стенокардии, проведении чрескожной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования [46].

Ранолазин — ещё один стимулятор метаболизма глюкозы в миокарде, частичный ингибитор окисления жирных кислот. Проявляет высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии и в комбинации с бета-адреноблокаторами. Кроме того, выяснено, что препарат блокирует натриевые каналы предсердий, которые активируются в условиях ишемии и приводят к перегрузке миокарда ионами кальция [45]. В нашей стране препарат не зарегистрирован.

Милдронат (МНН триметилгидразиния пропионат) уменьшает количество карнитина в клетке за счет блокады фермента гамма-бутиробетаин-гидроксилазы. Синтез карнитина (аминокислоты, которая транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии, в которых происходит их  $\beta$ -окисление до ацетил-КоА с последующей его утилизацией) останавливается на стадии его предшественника — гамма-бутиробетаина. Вследствие этого нарушается карнитин-опосредованный транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану митохондрий, что приводит к переключению обмена веществ на извлечение энергии из углеводов, благодаря чему осуществляется кислородосберегающий эффект милдроната. Препарат стимулирует аэробный гликолиз, предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ ацилкарнитина и ацил-КоА, которые повреждают клеточные мембраны и блокируют доставку АТФ из митохондрий к органеллам клетки. Милдронат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки.

Ещё одним положительным эффектом милдроната является его свойство индуцировать эндотелиальную NO-синтазу, в результате чего увеличивается синтез оксида азота (NO). Молекула NO по гуанилатциклазному механизму сни-

жает содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, улучшению микроциркуляции, улучшению эндотелиальной функции. Кроме того, согласно разработкам российских ученых [23], оксид азота является также медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы, универсальным регуляторным фактором процесса адаптации. NO регулирует процесс срочной и долговременной адаптации при адекватной стресс-реакции. При чрезмерном воздействии оксид азота не выполняет свою регуляторную роль. Милдронат, являясь индуктором биосинтеза NO, оказывает непосредственное влияние на процесс регуляции адаптации, таким образом, проявляя свое адаптогенное действие.

Наиболее изучена клиническая эффективность милдроната при ИБС и хронической сердечной недостаточности. Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни таких пациентов, снижает среднее суточное потребление нитроглицерина. В неврологии милдронат используют при нарушениях мозгового кровообращения у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития [12].

Карнитин является эндогенным соединением и образуется из лизина и метионина в печени и почках. Он играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение короткоцепочечных жирных кислот происходит без карнитина. Карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА. Антигипоксическое действие препарата связано с блокадой транспорта жирных кислот в митохондрии, является дозозависимым и проявляется лишь при назначении высоких доз препарата, в то время как низкие дозы обладают лишь специфическим витаминным действием.

Длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка. Положительный эффект от применения препарата получен при тяжелых черепно-мозговых травмах, гипоксии плода, отравлении угарным газом [6].

В условиях гипоксии выраженное защитное действие оказывают аминотиоловые антигипоксиканты (гутимин, амтизол и др.), относящиеся к корректорам гликолиза. Препараты этого ряда не только активируют гликолиз, но и снижают уровень лактата в клетке, облегчая вход пирувата в цикл Кребса. Отчасти это объясняется уменьшением конкуренции за вход в данный цикл пирувата с остатками свободных жирных кислот, поскольку эти препараты блокируют липолиз, и, следовательно, высвобождение жирных кислот. Гутимин оптимизирует основной обмен, уменьшает потребность организма в кислороде в результате тотального снижения дыхательного контроля во всех

клетках. Кроме того, гутимин стабилизирует клеточные мембраны и мембраны органелл клеток, в частности мембраны митохондрий, предотвращает разобщение окисления с фосфорилированием при гипоксии.

Амтизол демонстрирует высокую эффективность при развитии большинства форм кислородной недостаточности, преимущественно, за счёт оптимизации энергетического обмена в клетке. Амтизол уменьшает потребность организма в кислороде за счёт ослабления дыхательного контроля в тканях, торможения нефосфорилирующих видов окисления, повышения степени сопряжения окисления с фосфорилированием в митохондриальной окислительной цепи. При изучении действия амтизола на субклеточном уровне установлено, что данный препарат существенно повышает энергетический потенциал в цитозоле и ядрах клеток и усиливает транспорт АТФ из энергопродуцирующего компартмента митохондрий в энергопотребляющие компартменты. Это позволяет обеспечить экономию значительной доли кислорода с перераспределением его в пользу жизненно важных органов [13]. У амтизола обнаружен четкий положительный инотропный эффект. Он препятствует гиперкоагуляции на фоне дефицита кислорода. Показано, что амтизол обладает выраженным мембраностабилизирующим действием, оказывая тормозящее влияние на активацию процессов ПОЛ при остро развивающейся гипоксии [43].

В медицинской практике применяется другое производное бензимидазола — этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот, бемитил). В основе механизма действия метапрота лежит активация синтеза РНК, а затем белков, в частности ферментов глюконеогенеза, которые обеспечивают утилизацию лактата и ресинтез глюкозы (из пирувата, лактата, глицерина и аминокислот) — источника энергии при интенсивных нагрузках, что ведет к повышению работоспособности. Антигипоксическая активность метапрота связана с усилением синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий, что обеспечивает высокий уровень синтеза АТФ даже при дефиците кислорода. Метапрот поддерживает работу НАД- и ФАД-зависимого участка дыхательной цепи, уменьшает разобщение окисления с фосфорилированием. Показана способность препарата снижать количество потребленного кислорода животными при ЧМТ [31]. Метапрот усиливает синтез антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы) и обладает выраженной непрямой антиоксидантной активностью.

В клинической практике метапрот используется для повышения и восстановления работоспособности при воздействии на организм экстремальных условий (тяжелые физические нагрузки, гипоксия, перегревание). Для достижения максимального действия препарата оптимально его опережающее

применение по отношению, в частности к эпизоду гипоксии. Метапрот востребован в качестве нейропротектора в составе комплексной терапии при ЧМТ, менингите, энцефалите, нарушениях мозгового кровообращения, когнитивных расстройствах. Выявлена достоверная терапевтическая эффективность препарата в лечении посттравматической церебрастении, острых нарушений мозгового кровообращения. Проведены исследования, в ходе которых сделан вывод о целесообразности включения метапрота в комплекс лечебных мероприятий беременным при хронической гипоксии плода, обусловленной гестозом [42].

Большое внимание уделяется поиску антигипоксантов — корректоров нарушений обмена пирувата, а также корректоров дефектов цикла трикарбоновых кислот. К препаратам, регулирующим обмен пирувата, относятся препараты витамина В<sub>1</sub>. Тиамин является составной частью коферментов пируватдегидрогеназного комплекса. Готовой формой кофермента, образующегося из тиамина в процессе его превращения в организме, является кокарбоксилаза. Кокарбоксилаза играет важную роль в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, альфа-кетоглутаровой и др.), а также в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Снижает в организме уровень молочной и пировиноградной кислоты, улучшает усвоение глюкозы. Недавно на фармрынке появился отечественный препарат корилип в форме ректальных суппозиторий для детей, содержащих кокарбоксилазу, рибофлавин и липоевую кислоту. Препарат предназначен для комплексного лечения недоношенных новорожденных детей, а также в пред- и послеоперационном периоде у детей первых лет жизни; применяется в комплексной терапии нарушений питания (гипотрофии), бактериальных и вирусных инфекций. Показана его эффективность у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития [16]. Проведено исследование, в ходе которого выявлено, что комплексное применение препаратов корилипа и кудесана (комбинированный препарат коэнзима Q10 и витамина E) в лечении ишемии миокарда у детей позволяет эффективно в кратчайшие сроки корректировать метаболические изменения в кардиомиоцитах [25].

В качестве антигипоксантов непрямого энергизирующего действия в клинической практике применяются такие препараты, как актовегин и солкосерил, являющиеся депротеинизированными гемолизатами крови молочных телят.

Актовегин существенно повышает энергетический резерв клеток и их устойчивость к гипоксии. Связывают данное действие актовегина в том числе с наличием в его составе фосфолипидов, улучшающих перенос глюкозы внутрь клетки (путем активизации ее транспортеров) и ее утилизацию в реакциях анаэробного и аэробного гликолиза.

Под действием препарата активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С-оксидаза). Вторичным эффектом является улучшение кровоснабжения. При нарушениях микроциркуляции в условиях тканевой гипоксии препарат способствует становлению капиллярной сети за счет новообразующихся сосудов. Антиоксидантное действие актовегина обусловлено наличием в его составе меди, входящей в простетическую группу супероксиддисмутазы. Актовегин широко используется в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте, ЧМТ. Он эффективен при периферической диабетической полинейропатии [2]. Его применение показано при гипоксии и ишемии различных органов и тканей и их последствиях, например, для профилактики синдрома реперфузии у больных острым инфарктом миокарда, больным, переносящим остановку кровообращения и асфиксию, при фетоплацентарной недостаточности [5, 24].

Солкосерил также как и актовегин активизирует транспорт кислорода в клетку, стимулирует синтез АТФ, усиливает белок-синтетическую активность клеток, особенно в условиях гипоксии, ускоряя тем самым процессы ранозаживления. Солкосерил стимулирует ангиогенез, способствует ревазуляризации ишемизированных тканей. Доказана клиническая эффективность применения солкосерила у больных с цереброваскулярной патологией [8].

Липоевая кислота (тиоктовая, витамин N) — витаминоподобное вещество, участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и других  $\alpha$ -кетокислот, усиливает гликолиз. Обладает свойствами восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение цитохрома и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли. Липоевая кислота нашла широкое применение в лечении диабетической полинейропатии, а также в качестве гепатопротектора при гепатитах различной этиологии, циррозе печени [9, 38].

Сегодня продолжается активный поиск эффективных антигипоксантов и разработка возможных патогенетически обоснованных путей фармакологической коррекции гипоксических состояний [19, 30, 50, 52].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что в клинической практике всё чаще используются препараты антигипоксантов в составе комплексной фармакотерапии различных заболеваний, поскольку их развитие прямо или косвенно связано с нарушением кислородного бюджета организма и энергетического метаболизма. Чаще всего антигипоксантами применяют при состояниях ишемии в кардиологии и неврологии. Современный уровень

знаний механизмов формирования и особенностей патогенеза гипоксических состояний позволяет выделять мишени для воздействия с помощью антигипоксантов. Последние достижения в области изучения фармакодинамики антигипоксантов открыли перспективные возможности эффективной коррекции многих метаболических нарушений, индуцированных гипоксией. Однако не следует преувеличивать терапевтическую эффективность современных антигипоксантов. Это препараты метаболического типа действия и в большинстве клинических ситуаций их эффект развивается постепенно. С их помощью невозможно полностью восстановить нарушенные метаболические процессы. Некоторые из препаратов (АТФ, цитохром С и др.) недостаточно эффективны в силу особенностей их фармакокинетики. Поэтому разработка новых эффективных препаратов антигипоксантов по-прежнему остается актуальной задачей фармакологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова А. Е.* Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — Т. 68, № 5. — С. 72–78.
2. *Аметов А. С., Солуянова Т. Н.* Возможности фармакотерапии актовегином при диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 23. — С. 1430–1433.
3. *Андреева Н. Н.* Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии // Медицинский альманах. — 2009. — № 4(9). — С. 193–197.
4. *Андрянова И. Г., Сидорова Н. Д., Селиванов Е. А.* Результаты клинического применения препарата цитохрома С // Поликлиника. — 2011. — № 1. — С. 39–41.
5. *Афанасьев В. В., Румянцев С. А., Кузьмина Ю. В.* и др. Рациональная фармакокоррекция поражений мозга при острой и хронической ишемии // Consilium medicum. — 2010. — № 9. — С. 35–38.
6. *Балыкова Л. А.* Результаты и перспективы использования средств энерготропной терапии в педиатрии на примере L-карнитина // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 2. — С. 49–55.
7. *Бизенкова М. Н.* Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 6 (часть 2). — С. 13 (3).
8. *Боголепова А. Н.* Солкосерил в терапии цереброваскулярной патологии // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. — 2007. — № 20. — С. 66–71.
9. *Васильев А. В., Гаппаров М. М., Мартынова Е. А.* и др. Влияние липоевой кислоты на пролиферацию и апоптоз клеток печени крыс при метаболическом стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2010. — № 9. — С. 279–283.
10. *Воронина Т. А.* Мексидол: основные нейрорепаративные эффекты и механизм действия // Фарматека. — 2009. — № 6. — С. 35–38.
11. *Воронина Т. А., Яснецов В. В.* Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — № 4. — С. 2–7.
12. *Дзерве В. Я., Поздняков Ю. М.* Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической



- болезнь сердца и периферической болезни артерий на фоне длительной терапии милдронатом // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 1(87). — С. 49–55.
13. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб, ООО «Издательство Н-Л», 2004. — 368 с.
14. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и её фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 31–48.
15. Зобнин Ю. В., Петрова А. Г., Провадо И. П. и др. Опыт применения цитофлавина при остром отравлении монооксидом углерода // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 10. — С. 18–21.
16. Казанцева И. А. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития: Автореф. дис... канд. биол. наук. — Москва, 2008. — 22 с.
17. Климкина Е. И., Новиков В. Е., Лосенкова С. О., Пономарева А. О. Гепато- и гастропротекторные свойства гипоксена // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — С. 98–100.
18. Колчинская А. З., Абазова З. Х., Кумыков В. К., Хацуков Б. Х. Основные вехи развития науки о гипоксии // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2002. — № 2. — С. 52–54.
19. Крикова А. В., Новиков В. Е., Новиков А. С. Влияние диосмина и гесперидина на морфо-функциональное состояние миокарда крыс при остром стрессорном воздействии // Медицинский вестник северного Кавказа. — 2011. — № 3. — С. 61–64.
20. Лосенкова С. О., Степанова Э. Ф., Новиков В. Е. Биофармацевтические исследования in vitro трансдермальных пластырей с мексидолом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2010. — № 1. — С. 117–122.
21. Лукьянова Л. Д., Германова Э. Л., Чернобаева Г. Н., Цыбина Т. А. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — № 10. — С. 388–392.
22. Лянова Д. К., Слонова В. М., Галабуева А. И. и др. Антигипоксанты в патогенезе и терапии воспалительных заболеваний пародонта // Российский стоматологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 15–17.
23. Манухина Е. Б., Дауни Х. Ф., Маклет Р. Т., Малышев И. Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 25–34.
24. Маскин С. С., Пономарев Э. А., Пчелинцев К. Э. и др. Фармакологическая нейропротекция головного мозга при операциях на сонных артериях // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2011. — № 6. — С. 70–72.
25. Масленникова Г. П. Ишемия миокарда у детей и подростков от 0 до 18 лет: Автореф. дис... канд. биол. наук. — Оренбург, 2007. — 21 с.
26. Медведев О. С., Каленикова Е. И., Городецкая Е. А., Шашурин Д. А. Кознзим Q10 в кардиологической практике — теоретические основы и результаты клинических исследований // Кардиология. — 2010. — № 6. — С. 34–38.
27. Никонов В. В., Павленко А. Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 3–4. — С. 22–23.
28. Новиков В. Е., Крикова А. В., Степанова Э. Ф. Кардиопротекторное действие растительных флавоноидов на фоне алкогольной интоксикации этанолом // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. — 2006. — Т. 5, № 4. — URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12.html> (дата обращения: 22.02.12).
29. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Фармакология гипоксии. — Смоленск: СГМА, 2007. — 130 с.
30. Новиков В. Е., Одринский П. П. К механизму антигипоксического действия нового производного алкенилимидазола // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. — 2010. — Т. 8, № 10. — С. 47–51.
31. Новиков В. Е., Пономарева Н. С., Шабанов П. Д. Амиотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. — Смоленск-СПб.: Элби-СПб, 2008. — 176 с.
32. Новиков В. Е., Крюкова Н. О., Новиков А. С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — № 5. — С. 15–18.
33. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть I) // ФАРМиндекс-Практик. — 2004. — № 6. — С. 30–39.
34. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II) // ФАРМиндекс-Практик. — 2005. — № 7. — С. 48–63.
35. Применение гипоксена в общеклинической практике // Методические рекомендации, Москва, 2006. URL: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?articleid=3704> (дата обращения: 08.04.12)
36. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты: Ред. Л. Д. Лукьянова, И. Б. Ушаков. — М.; Воронеж: Изд-во «Истоки», 2004. — 590 с.
37. Сагач В. Ф., Вавилова Г. Л., Рудык Е. В. и др. Кознзим Q10 — ингибитор митохондриальной поры // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2009. — № 1(15). — С. 63–71.
38. Стаховская Л. В., Гусева О. И., Алехин А. В. Клиническое применение препаратов липоевой кислоты // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 5. — С. 55–58.
39. Сухоруков В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. — 2007. — № 2. — С. 40–47.
40. Тургенева Л. Б., Новиков В. Е. Мексидол в комплексном лечении хронического генерализованного парадонтита // Психофармакология и биологическая наркология. — 2002. — № 3–4. — С. 459–460.
41. Тургенева Л. Б., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 67.
42. Шабанов П. Д. Нейропротектор метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования // Consilium-medicum. — 2010. — № 2. — С. 140–144.
43. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии / ред. А. Б. Белевитин. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 912 с.
44. Шелковский В. И., Студеникин В. М., Балканская С. В. О применении бюацетиламиноянтарной кислоты в нейропедиатрии // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — № 3. — С. 91–94.
45. Шилов А. М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 2. — С. 112–114.
46. Шилов А. М., Осия А. О. Антигипоксанты и антиоксиданты с метаболическим действием (триметазидин) при ишемической миокардиопатии // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 10. — С. 663–667.
47. Шпектор В. А. Гипоксия глазами клинициста // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 4. — С. 82–87.
48. Шпектор В. А. Гипоксия глазами клинициста. Сообщение II // Вестник интенсивной терапии. — 2007. — № 1. — С. 12–15.
49. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. А. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 5. — С. 18–25.

50. *Amorati R., Ferroni F., Pedulli G. F.* Modeling the co-antioxidant behavior of monofunctional phenols. Applications to, some relevant compounds // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68(25). — P. 9654–9658.
51. *Li G., Zou L. Y., Cao C. M., Yang E. S.* Coenzyme Q10 protects SHSY5Y neuronal cells from beta amyloid toxicity and oxygen/glucose deprivation by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore // *Biofactors.* — 2005. — Vol. 25, N 1/4. — P. 97–107.
52. *Sen C. K.* Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants // *Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 55, N 11. — P. 1747–1758.
53. *Young A. J., Johnson S., Steffens D. C., Doraiswamy P. M.* Coenzyme q10: a review of its promise as a neuroprotectant // *CNS Spectr.* — 2007. — Vol. 12, N 1. — P. 62–68.

## PHARMACODYNAMICS OF ANTIIPOXANTS AND THEIR CLINICAL USE

*Levchenkova O. S., Novikov V. E., Pozhilova E. V.*

◆ **Summary:** The modern conception of pharmacodynamics of main groups of antihypoxants is reviewed in the article. The mechanisms of action of antihypoxants with direct and indirect action are considered on the basis of literature data and own experimental results. Issues of efficiency and perspectives of clinical use of drugs with antihypoxic action are discussed.

◆ **Key words:** hypoxia; antihypoxants with direct and indirect action; pharmacological correction of hypoxia.

### ◆ Информация об авторах

*Левченкова Ольга Сергеевна* — к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: OS.Levchenkova@gmail.com.

*Новиков Василий Егорович* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

*Пожилова Елена Васильевна* — соискатель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: nau@sgma.info.

*Levchenkova Olga Sergeyevna* — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy. Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: OS.Levchenkova@gmail.com.

*Novikov Vasilii Egorovich* — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy. Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: novikov.farm@yandex.ru.

*Pozhilova Yelena Vasilyevna* — Postgraduate Fellow, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy. Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: nau@sgma.info.