Карагандинская государственная медицинская академия

Кафедра общей фармакологии

***СРС***

на тему:

"Фармакология антиоксидантов и антигипоксантов"

**План**

1. Клиническая фармакология антиоксидантов

1.1 Классификация антиоксидантов

1.2 Антирадикальные средства

1.3 Антиоксидантные ферменты и их активаторы (супероксиддисмутаза (эрисод, орготеин), натрия селенит)

1.4 Блокаторы образования свободных радикалов (аллопуринол (милурит), антигипоксанты

2. Клиническая фармакология антигипоксантов

2.1 Классификация антигипоксантов

2.2 Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства

2.3 Естественные компоненты дыхательной цепи

2.4 Искусственные редокс-системы

2.5 Макроэргические соединения

Литература

**1. Клиническая фармакология антиоксидантов**

Антиоксиданты: - аскорбиновая кислота - ретинол - метилэтилпиридинол - диметил сульфоксид – аллопуринол.

Избыточная активация реакций свободнорадикального окисления представляет типовой патологический процесс, встречающийся при самых различных заболеваниях и повреждающих воздействиях на организм. Свободные радикалы - молекулы с неспаренными электронами, находящимися на внешней оболочке атома или молекулы, обладающие очень высокой реакционной способностью и, как следствие, выраженным повреждающим действием на клеточные макромолекулы. В понятие свободного радикала не включаются ионы металлов переменной валентности, неспаренные электроны которых находятся на внутренних оболочках. Доказано участие свободных радикалов в патогенезе очень многих заболеваний (шок различного генеза; атеросклероз; нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения; сахарный диабет и диабетическая ангиопатия; ревматоидные, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы; поражения глаз; легочные заболевания; онкологическая патология; термические поражения; различные интоксикации; реперфузионные поражения) и преждевременного старения. Кроме того, к повышенному образованию свободных радикалов в организме приводят прием препаратов с прооксидантными свойствами, проведение ряда лечебных процедур (кислородотерапия, гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение, лазерная коррекция зрения, лучевая терапия), а также различные экологически неблагоприятные факторы окружающей среды.

Начальным этапом развития окислительного стресса является избыточное образование высокоактивных свободнорадикальных форм кислорода. Причинами этого могут быть как нарушение функций митохондрий, например при гипоксии, с прекращением образования молекул воды - конечного продукта кислородного метаболизма - и накоплением промежуточных свободнорадикальных форм кислорода, так и подавление эндогенных антиоксидантных систем, нейтрализующих свободные радикалы. Образовавшиеся свободнорадикальные формы кислорода воздействуют на фосфолипиды, точнее, на ненасыщенные жирные кислоты, входящие в их состав и высвобождающиеся при распаде фосфолипидов, и подвергают их перекисному окислению. В ходе этого окисления образуются свободнорадикальные формы указанных кислот с повреждающими свойствами и токсичные продукты окисления. В результате происходит деструкция клеточных структур вплоть до гибели клеток.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) постоянно происходят в организме и имеют важное значение. Влияние ПОЛ проявляется в обновлении состава и поддержании функциональных свойств биомембран, участии в энергетических процессах, клеточном делении, синтезе биологически активных веществ. Через стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот осуществляется биосинтез простагландинов и лейкотриенов, а тромбоксаны, оказывающие мощное влияние на адгезивно-агрегационные свойства форменных элементов крови и микроциркуляцию, сами являются гидроперекисями. Образование гидроперекисей холестерина - одно из звеньев в синтезе некоторых стероидных гормонов, в частности, прогестерона.

Избыточная активация процессов цепного свободнорадикального окисления липидов может привести к накоплению в тканях таких продуктов, как липоперекиси, радикалы жирных кислот, кетоны, альдегиды, кетокислоты, что, в свою очередь, может привести к повреждению и увеличению проницаемости клеточных мембран, окислительной модификации структурных белков, ферментов, биологически активных веществ.

В реакциях одноэлектронного восстановления кислорода (в дыхательной цепи митохондрий, аутоокисление избытка катехоламинов и др.) обычно участвует, наряду с молекулой, из которой радикал образуется, ион металла переменной валентности, который как раз и служит донором или акцептором одного электрона. В результате образуется супероксидный анионрадикал. Этот метаболит обнаруживается практически во всех клеточных структурах, что связано с широким распространением кислородпотребляющих ферментативных и неферментативных реакций. Способность супероксидного анионрадикала свободно мигрировать от места своего образования через мембраны по анионным каналам также обеспечивает широкую распространенность его в компартменах клетки. Препаратами, ограничивающими активность процессов свободнорадикального окисления, являются антиоксиданты.

**1.1 Классификация антиоксидантов**

1. *Антирадикальные средства* ("скэвинджеры" - от англ. "scavengers" - мусорщики):

1.1. *Эндогенные соединения:* a-токоферол (витамин Е), кислота аскорбиновая (витамин С), ретинол (витамин А), b-каротин (провитамин А), убихинон (убинон).

1.2. *Синтетические препараты:* ионол (дибунол), эмоксипин, пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен).

2. *Антиоксидантные ферменты и их активаторы:* супероксиддисмутаза (эрисод, орготеин), натрия селенит.

3. *Блокаторы образования свободных радикалов:* аллопуринол (милурит), антигипоксанты.

Основными показаниями к применению антиоксидантов являются избыточно активированные процессы свободнорадикального окисления, сопровождающие различную патологию. Выбор конкретных препаратов, точные показания и противопоказания к их применению пока недостаточно разработаны и требуют дальнейших исследований.

**1.2 Антирадикальные средства**

***1.2.1 Эндогенные соединения: a-токоферол (витамин Е), кислота аскорбиновая (витамин С), ретинол (витамин А), b-каротин (провитамин А), убихинон (убинон)***

Механизм действия антирадикальных средств ("скэвенджеров") заключается в непосредственном взаимодействии данных препаратов со свободными радикалами с их нейтрализацией.

Наиболее изученное антирадикальное средство - ***a-токоферол* (витамин Е)**. Витамин Е является природным антиоксидантом, содержащим фенольное кольцо с системой сопряженных двойных связей, защищающим различные вещества от окислительных изменений, участвующим в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточного метаболизма. Он может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран. Токоферол тормозит ПОЛ, предупреждая повреждение клеточных мембран, элиминирует свободные радикалы, восстанавливая их. Поток протонов от фонда НАДФН+ и НАДН к токоферолу осуществляется цепью антирадикальных эндогенных соединений (глутатион, эрготионин-аскорбат) при участии соответствующих редуктаз и дегидрогеназ. Механизм антиоксидантного действия препарата заключается в переносе водорода фенильной группы на перекисный радикал:

R-OO - + a-ТокОH \_\_\_\_\_ R-OОH + a-ТокО-

R-OO - + a- ТокО- \_\_\_\_\_ R-OОH + a-Ток (неактивный)

Феноксил - радикал, который образуется при этом, сам по себе достаточно стабилен и в продолжение цепи не участвует.

Синергичный эффект оказывает аскорбиновая кислота, восстанавливающая продукт окисления токоферола - a-токофероксид в a-токоферол. Как и другие жирорастворимые витамины, витамин Е хорошо всасывается в верхних отделах тонкой кишки и поступает в кровяное русло через лимфатическую систему. В крови связывается с b-липопротеидами. Около 80% введенного в организм токоферола через неделю экскретируется желчью, а небольшая часть выводится в виде метаболитов с мочой.

Суммарный антиоксидантный эффект a-токоферола не слишком выражен, так как в процессе нейтрализации свободных радикалов данным веществом образуются соединения с остаточной радикальной активностью. Другой недостаток a-токоферола заключается в его липофильности и нерастворимости в воде, что затрудняет создание лекарственных форм a-токоферола для парентерального введения, необходимых при оказании неотложной помощи. Выход здесь состоит в создании липосомальных форм a-токоферола, более эффективных и потенциально пригодных для парентерального введения. Главное достоинство a-токоферола - очень малая токсичность, как у эндогенного соединения.

Эмпирически витамин Е применяют при самых разнообразных заболеваниях, однако большинство сообщений об эффективности токоферола базируется на единичных клинических наблюдениях и экспериментальных данных. Контролируемые исследования практически не проводились. В настоящее время нет четких данных о роли витамина Е в предупреждении опухолевых заболеваний, хотя показана способность препарата снижать образование нитрозаминов (потенциально канцерогенные вещества, образующиеся в желудке), уменьшать образование свободных радикалов и оказывать антитоксическое действие при применении химиотерапевтических средств. Токоферол в дозе 294-441 МЕ (450-600 мг) в день оказывает терапевтический эффект у больных с синдромом перемежающейся хромоты, что, возможно, связано с улучшением реологических свойств крови. Терапевтические дозы витамина Е могут защищать генетически дефектные эритроциты при талассемии, недостаточности глютатионсинтетазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Данные Кембриджского исследования CHAOS по применению антиоксидантов в кардиологии, опубликованные в 1996 году, позволяют говорить, что у больных с достоверным (ангиографически подтвержденным) коронарным атеросклерозом прием витамина Е (суточная доза 544-1088 мг (400-800 МЕ)) снижает риск нефатального инфаркта миокарда. Общая же смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в этом случае не снижается. Благоприятный эффект проявляется лишь после годичного приема токоферола.

В то же время, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в котором изучалось наряду с рамиприлом действие витамина Е (400 МЕ/сут), установлено, что применение этого антиоксиданта в течение примерно 4,5 лет не оказывало никакого влияния ни на первичную (ИМ, инсульты и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний), ни на какие-либо другие конечные точки исследования. В другом крупном исследовании по первичной профилактике атеросклеротических заболеваний у людей по крайней мере с одним фактором риска (гипертония, гиперхолестеринемия, ожирение, преждевременный ИМ у ближайшего родственника или преклонный возраст) витамин Е (300 МЕ/сут) применялся на протяжении 3,6 лет и не оказал никакого действия ни на одну из конечных точек (частота случаев сердечно-сосудистой смерти и всех сердечно-сосудистых событий). Не подтвердилась эффективность витамина Е и в большинстве других случаев (гиперхолестеринемия, тренированность спортсменов, сексуальная потенция, замедление процессов старения и многие другие).

В таблице 1 представлены основные показания к применению препарата при заболеваниях, в патогенезе которых предполагается повышенная липопероксидация. Как правило, препарат назначается перорально, а инъекции обычно производят в случаях нарушения всасывания и обмена витамина Е в организме. Дозы такие же, как при приеме внутрь.

Длительный прием витамина Е в дозах от 100 до 800 мг не вызывает побочных реакций. Возможные проявления токсического действия токоферола проявляются при парентеральном введении больших доз.

Совместно с витамином Е в организме действует и ***аскорбиновая кислота*** **(витамин С),** способная образовывать окислительно-восстановительную пару аскорбиновая кислота/дегидроаскорбиновая кислота. Вероятно, на границе раздела липиды/водная фаза аскорбиновая кислота обеспечивает защиту токоферола или восстанавливает его окисленную форму после атаки свободных радикалов. Кроме того, предполагается, что витамин С может предотвращать или делать обратимым процесс окисления восстановленного глутатиона (GSH) до его функционально неактивной формы (GSSG). Весьма важным обстоятельством является то, что аскорбиновая кислота проявляет выраженный антиоксидантный эффект только в отсутствии металлов переменной валентности (ионов железа и меди); в присутствии же активной формы железа (Fe3+) , она может восстанавливать его до двухвалентного железа (Fe2+), которое способно высвобождать гидроксильный радикал по реакции Фентона, проявляя свойства прооксиданта. Фактически достаточно 10 мг витамина С в день, чтобы избежать его дефицита в организме, но для того, чтобы он мог активно функционировать как антиоксидант, необходимо принимать его в значительно большем количестве - 80-150 мг/сутки.

***Ретинол* (витамин А)** и ***b-каротин* (провитамин А)** являются составной частью естественной антиоксидантной системы клетки и обладают определенным антиоксидантным действием, однако оно подтверждено преимущественно в экспериментальных исследованиях на животных. Согласно мембранной теории действия витамина А, ретинол способен проникать в гидрофобную зону биомембран и взаимодействовать с лецитино-холестериновыми монослоями на границе раздела фаз, вызывая перестройку мембран клетки, лизосом и митохондрий. b-Каротин выполняет антиоксидантные функции за счет наличия изопреноидных участков в своей формуле. Рекомендуемая доза для мужчин старше11 лет составляет 1000 мкг ретинола или 6 мг бета-каротина, тогда как для женщин аналогичной возрастной группы эта доза меньше и составляет 800 мкг ретинола или 4,8 мг бета-каротина. Известный риск несет применение этих препаратов у беременных, поэтому норма при беременности и лактации установлена соответственно 200 мкг и 400 мкг ретинола. Младенцам и детям до трех лет требуется приблизительно 400 мкг ретинола, а детям от 4 до 10 лет - 500-700 мкг.

Особый интерес представляет комбинированное применение эндогенных антиоради-кальных антиоксидантов. В исследовании HPS (Heart Protection Study) наряду с изучением эффективности симвастатина исследовалось и профилактическое действие антиоксидантов. Применение комплекса витаминов (600 мгвитамина Е, 250 мг витамина С и 20 мг бета-каротина/ сут) продолжалось в среднем 5,5 лет и не показало каких-либо отличий в групах плацебо и у принимавших витамины. Более того, если и имелась какая-то тенденция, то в сторону превышения числа сосудистых событий в группе антиоксидантного вмешательства. Наконец, в исследовании HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study) - лечение атеросклероза в зависимости от уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у 160 больных с коронарной болезнью сердца с подтвержденными стенозами коронарных артерий и низким ХС ЛПВП была использована более высокая, чем в HOPE и HPS доза витамина Е (800 МЕ/сут). В комбинацию были также включены 1000 мг витамина С, 25 мг бета-каротина и 100 мг селена. Действие антиоксидантов сравнивалось с эффектом комбинированного применения симвастатина и никотиновой кислоты (ниацин). Кроме того, одна из групп получала симвастатин+ниацин и антиоксиданты. Исследование продолжалось 3 года и выявило, что антиоксиданты никак не влияли на уровень ХС ЛПВП, а в комбинации с гипохолестеринемическими препаратами уменьшали эффект последних на ХС ЛПНП и особенно ХС ЛПВП. Также неутешительным в плане применения антиоксидантов оказались ангиографические и клинические данные этого исследования.

В настоящее время нет убедительных данных о выраженной антирадикальной активности эндогенных препаратов при различной патологии у человека, а также об их эффективности при отдельной кардиологической патологии. Кроме того, имеются определенные ограничения в применении лекарственных средств, содержащих витамин А и каротиноиды, связанные с их возможной тератогенной активностью. Есть сообщения об увеличении вероятности развития рака легких у курильщиков на 18-28% при использовании b-каротина.

Другой эндогенный антиоксидант с антирадикальным действием, который уже рассматривался и в качестве антигипоксанта - это ***убихинон***. **Убихинон** - кофермент, широко распространенный в клетках организма. Он является переносчиком ионов водорода, компонентом дыхательной цепи. В митохондриях, кроме того, убихинон кроме специфической окислительно-восстановительной функции способен выполнять роль антиоксиданта. В химическом отношении это производное бензохинона. Убинон в основном используется в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца, при инфаркте миокарда. При применении препарата улучшается клиническое течение заболевания (преимущественно у больных I-II функционального класса), снижается частота приступов; увеличивается толерантность к физической нагрузке и возрастает пороговоя мощность; повышается в крови содержание простациклина и снижается тромбоксана. Однако, необходимо учитывать, что сам препарат не приводит к увеличению коронарного кровотока и не способствует уменьшению кислородного запроса миокарда. Вследствие этого антиангинальный эффект препарата проявляется через некоторое, иногда довольно значительное (до 3-х месяцев) время. В комплексной терапии больных с ИБС убинон может сочетаться с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. При этом снижается риск развития левожелудочковой сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма. Препарат малоэффективен у больных с резким снижением толерантности к физической нагрузке, а также при наличии высокой степени склеротического стенозирования коронарных артерий (таблица 2).

Препарат обычно хорошо переносится. Иногда возможны тошнота и расстройства стула, в этом случае прием препарата прекращают. В целом, в качестве антиоксиданта убихинон пока менее изучен, чем a-токоферол. Его главное достоинство, как и у всех эндогенных соединений - относительно небольшая токсичность.

***1.2.2 Синтетические препараты (ионол (дибунол), эмоксипин, пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен))***

Из синтетических скэвенджеров более исследован в эксперименте и клинике ионол (дибунол) - липофильный препарат, представляющий собой бутилокситолуол. Антиоксидантные свойства препарата сопряжены с его способностью связывать активные формы и соединения кислорода с образованием стабильного феноксильного радикала, не принимающего участия в цепи окислительных превращений и прерывающего цепи окисления в субстрате.

Ионол обладает выраженной антиоксидантной активностью и первоначально был предложен для местного применения (рак и папилломатоз мочевого пузыря; ожоги, отморожения, язвы). Имеются данные о фармакокинетике 5% линимента препарата при его наружном применении. Он хорошо всасывается с поверхности кожи, накапливается в богатых липидами тканях и определяется в очаге поражения в концентрациях, достаточных для проявления терапевтического эффекта - 32-86 мг/кг. При этом Сmax в крови не превышает 0,64 мг/л и в последующем (через 4 часа после нанесения препарата на кожу) снижается до 0,24 мг/л. При многократном применении ионола имеется прямая зависимость между концентрацией препарата в пораженных тканях и кратностью нанесения на кожу. Учитывая это, препарат можно применять местно 2-3 раза в сутки под окклюзионную повязку длительностью до 2-3 недель.

Системное введение препарата может быть использовано в комплексной терапии острого инфаркта миокарда, так как он предупреждает активируемую стрессом избыточную продукцию NO, NO-обусловленное снижение тонуса коронарных сосудов и развитие постстрессорной гипотензии. Снижает риск развития левожелудочковой сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма. Нормализует концентрацию фибриногена в крови, восстанавливает фибринолитическую активность крови, уменьшает агрегацию форменных элементов крови. Однократный прием ионола в острой фазе процесса улучшает функциональные показатели работы сердца; длительный курсовой прием - стимулирует работу, но без достоверного улучшения сократительной способности миокарда. Стимуляция работы сердца наиболее отчетливо проявляется на 2-3 сутки приема (эффект дозозависимый), что может потребовать дополнительного назначения b-адреноблокаторов. При дительном курсовом назначении препарата, особенно в дозах, приближающихся и превышающих 30 мг/кг/сут, при отмене препарата или резком снижении дозы возможно развитие феномена отдачи, поэтому дозу препарата надо снижать постепенно, в течение не менее 3-х дней (таблица 3).

Курсовое применении ионола (особенно в высоких дозах) иногда могут сопровождать парадоксальные эффекты, когда его антиоксидантное действие трансформируется в противоположное - прооксидантное, с подавлением ферментной антиоксидантной системы митохондрий, увеличением образования кислородных радикалов, снижением функционирования цепи переноса электронов в микросомах. Такие нарушения могут быть связаны с действием продуктов окислительной модификации ионола в организме и/или взаимодействием препарата с эндогенными антиоксидантными системами с повреждением их защитных функций. Они, как правило, носят кратковременный характер и нормализуются через 3 суток после введения препарата.

К синтетическим антирадикальным средствам относятся также ***эмоксипин*** и ***пробукол.***

***Эмоксипин*** - препарат класса 3-оксипиридина, обладающий широким спектром биологического действия. Он ингибирует свободнорадикальное окисление, активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны. Кроме того, препарат снижает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, уменьшает полимеризацию фибрина, тормозит переход фибрина-мономера в фибрин-полимер, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках.

Первоначально был предложен для применения в офтальмологической практике, однако впоследствии с успехом стал применяться в лечении других заболеваний, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов и гипоксией (инфаркт миокарда, реперфузионный синдром, нестабильная стенокардия, ишемические и геморрагические нарушения мозгового кровообращения различного генеза). В остром периоде инфаркта миокарда ограничивает величину очага некроза, улучшает сократительную способность сердца и функцию его проводящей системы. В этом случае препарат может комбинироваться с изосорбида-5-монониратом, что позволяет достичь большего антиангинального и противоаритмического эффектов, предотвратить развитие сердечной недостаточности и разрыва миокарда.

При острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения, уменьшает тяжесть общемозговой и локальной неврологической симптоматики, повышает устойчивость ткани к гипоксии и ишемии. При повышенном АД оказывает гипотензивный эффект. Обладает ретинопротекторными свойствами, защищает сетчатку от повреждающего действия света высокой интенсивности, способствует рассасыванию внутриглазных кровоизлияний, уменьшает проницаемость капилляров.

Препарат используется также для профилактики осложнений при коронарной ангиографии (за день до манипуляции и в день процедуры внутривенно капельно 10 мл 1% раствор эмоксипина в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 20-30 кап/мин). Эмоксипин эффективен в комплексной терапии непароксизмальной наджелудочковой тахикардии и тахи-бради формы синдрома слабости синусового узла у детей (при данной патологии он превосходит мексидол) (таблица 4).

***Пробукол* (фенбутол)** относится к производным бутилфенолов и является гиполипидемическим средством. Он вызывает подавление синтеза холестерина на ранних стадиях, в определенной мере снижает его абсорбцию из кишечника, увеличивает обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень. Мало влияет на концентрацию в крови триглицеридов и ЛПОНП, практически не влияет на рассасывание уже существующих бляшек. Препарат медленно всасывается при приеме внутрь, хорошо растворяется в жировой ткани, постепенно выделяясь в кровь, поэтому его действие сохраняется в течение длительного времени (до шести месяцев после прекращения терапии). Выделяется в основном с желчью и калом, в малой степени с мочой. Особенность действия препарата состоит в том, что он, связывая активные формы кислорода, предотвращает свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности в плазме, тем самым уменьшает их захват макрофагами и превращение последних под эндотелием сосудов в "пенистые" клетки, образующие основу атеросклеротической бляшки. Под влиянием препарата увеличивается активность антиоксидантных ферментов.

В исследовании MVP при использовании пробукола отмечено восстановление функции эндотелия у больных ИБС, уменьшение случаев рестеноза после коронарной ангиопластики (при применении не менее чем за 4 недели до процедуры и последующем лечении в течение 6 месяцев). Другие антиоксиданты (a-токоферол в высоких дозах (700 мг/сут.), b-каротин и витамин С) оказались в этом случае неэффективны. В некоторых работах показано, что пробукол способствует уменьшению зоны некроза при ишемии миокарда. Показания к применению препарата представлены ниже (таблица 5).

Поскольку применение пробукола может вызвать желудочковые нарушения ритма, необходимо проводить каждые 3-4 месяца контроль ЭКГ.

Антирадикальная активность имеется также у синтетических препаратов, обладающих и другими фармакологическими свойствами. Например, диметилсульфоксид (димексид) широко используется в фармации в качестве растворителя лекарственных веществ, нерастворимых в воде. Кроме того, он облегчает проникновение лекарственных средств через биологические барьеры (кожу, слизистые и т.п.), т.е. обладает свойствами "пенетранта", оказывает местноанестезирующее, анальгетическое и противомикробное действие, обладает умеренной фибринолитической активностью. В качестве антиоксиданта диметилсульфоксид является очень эффективной "ловушкой" для гидроксильного радикала, обладающего наиболее выраженным повреждающим действием. Используется как наружное средство при воспалительных и некоторых других заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Весьма высокий и устойчивый антиоксидантный эффект препарата обнаружен при тяжелых черепно-мозговых травмах. При данной патологии димексид, повышая антиоксидантный статус организма и препятствуя развитию вторичного повреждения головного мозга, определяет нейропротекторный эффект (таблица 6).

Антирадикальной активностью обладают антигипоксанты ***амтизол*** и ***олифен* (гипоксен).** Олифен (гипоксен), представляющий собой синтетический полихинон, способен формировать в клетке искусственные редокс-системы. В межклеточной жидкости препарат, очевидно, диссоциирует на полихиноновый катион и тиоловый анион. Антигипоксический эффект препарата связан, в первую очередь, с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе эектронов 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.

При пероральном приеме препарат достаточно равномерно распределяется в тканях организма, несколько в большей степени накапливаясь в ткани головного мозга. Период полувыведения олифена составляет примерно 6 часов. Минимальная разовая доза, вызываюшая отчетливый клинический эффект у человека при пероральном приеме, составляет около 250 мг.

Применение препарата разрешено при тяжелых травматических поражениях, шоке, кровопотере, обширных оперативных вмешательствах. У больных ишемической болезнью сердца он уменьшает ишемические проявления, нормализует гемодинамику, снижает свертываемость крови и уменьшает общее потребление кислорода. Клинические исследования показали, что при включении олифена в комплекс терапевтических мероприятий снижается летальность больных с травматическим шоком, отмечается более быстрая стабилизация гемодинамических показателей в послеоперационном периоде.

У больных хронической сердечной недостаточностью значительно снижаются проявления тканевой гипоксии; в то же время особого улучшения насосной функции сердца не происходит.

Курсовое применение препарата после операций сопровождается более быстрой стабилизацией главных гемодинамических показателей и восстановлением ОЦК в послеоперационном периоде. Кроме того выявлен антиагрегационный эффект препарата.

Олифен применяется в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита (ОДП). При данной патологии эффективность применения препарата тем выше, чем раньше начато лечение. При назначении олифена регионарно (внутриаортально) в раннюю фазу ОДП следует тщательно определять момент возникновения заболевания, так как по прошествии периода управляемости и наличии уже сформировавшегося панкреонекроза назначение препарата считается противопоказанным. Это связано с тем, что олифен, улучшая микроциркуляцию вокруг зоны массивной деструкции, способствует развитию реперфузионного синдрома и ишемизированная ткань, через которую возобновляется кровоток, становится дополнительным источником токсинов, что может спровоцировать развитие шока. Регионарная терапия олифеном при ОДП противопоказана:

1) при четких анамнестических указаниях, что длительность заболевания превышает 24 ч;

2) при эндотоксическом шоке или появлении его предвестников (нестабильность гемодинамики);

3) наличие гемолиза и фибринолиза.

Местное использование олифена у больных генерализованным пародонтитом позволяет устранить кровоточивость и воспаление десен, нормализовать показатели функциональной стойкости капиляров.

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

Применяют препарат перорально (до приемв пищи или во время еды с небольшим количеством воды), внутривенно капельно или внутриаортально (после трансфеморальной катетеризации брюшной аорты до уровня чревного ствола. Средние разовые дозы для взрослых составляют 0,5-1,0 г., суточные - 1,5-3,0 г. Для детей разовая доза 0,25 г., суточная 0,75 г. Некоторые показания к применению олифена приведены в таблице 7.

Препарат, в целом, хорошо переносится, среди побочных эффектов можно отметить нежелательные вегетативные сдвиги, включая длительное повышение артериального давления у части больных, аллергические реакции и флебиты; редко кратковременное чувство сонливости, сухость во рту. При длительном курсовом применении олифена преобладают два основных побочных эффекта - острые флебиты (у 6% больных) и аллергические реакции в виде гиперемии ладоней и кожного зуда (у 4% больных), реже отмечаются кишечные расстройства (у 1% людей).

Антиокситдантная активность адаптогена бемитила может быть опосредована как прямым антирадикальным действием, так и усилением синтеза ферментов антиоксидантной защиты.

Следует отметить, что в целом, синтетические антиоксиданты характеризуются более частыми нежелательными эффектами по сравнению с эндогенными соединениями. Для выявления показаний и противопоказаний к назначению синтетических антиоксидантов, безусловно, требуются дальнейшие исследования.

**1.3 Антиоксидантные ферменты и их активаторы (супероксиддисмутаза (эрисод, орготеин), натрия селенит)**

К настоящему времени создано несколько препаратов на основе антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы - ***эрисод*** и ***орготеин.*** Действие супероксиддисмутазы заключается в превращении супероксиданионрадикала в перекись водорода, а каталаза способствует распаду перекиси водорода до молекул воды. Достоинством данных препаратов является их малая токсичность как эндогенных соединений. К недостаткам относится возможность развития аллергических реакций из-за белковой природы препаратов (требуется введение пробных доз), а также их довольно высокая стоимость. Кроме того, не всегда отмечается выраженная эффективность данных средств вследствие их недостаточной биодоступности, обусловленной большим размером молекулы ферментов. Для увеличения биодоступности и эффективности делаются попытки создать липосомальную лекарственную форму супероксиддисмутазы. Теоретически наиболее оправданным представляется сочетанное применение как супероксиддисмутазы, так и каталазы, поскольку они катализируют последовательно протекающие реакции нейтрализации активных форм кислорода. Основные показания к применению эрисода представлены в таблице 8.

***Орготеин* (пероксинорм)** - является ферментным препаратом животного происхожде-ния. В отличие от эрисода, может вводиться внутримышечно и подкожно, нейтрализуя активные кислородные радикалы в межклеточном пространстве, которые образуются при воспалительных процессах или реакциях под действием ионизирующего облучения. Период полувыведения препарата зависит от пути введения и может варьировать от 0,5 до 6 часов.

Показано, что при введении препарата в пораженные артритическим процессом суставы, в периартикулярных тканях и синовиальной жидкости происходит значительное снижение уровня супероксидных радикалов, продуцируемых фагоцитирующими клетками. Это приводит к уменьшению деполимеризации гиалуроновой кислоты и коллагена, снижению деградации протеингликанов и предотвращению повышения уровня простагландинов. Последний эффект также может быть связан с уменьшением орготеином активации фосфолипазы А2. Происходит уменьшение боли, восстановление функции у больных с дегенеративными заболеваниями суставов (остеоартрит, ревматоидный артрит, артрозы). При этом показано, что эффекты при внутрисуставном введении орготеина сопоставимы с таковыми при применении глюкокортикоидов (бетаметазона, метилпреднизолона). Впрочем, при лечении ревматоидного артрита, клиническая эффективность орготеина уступает препаратам золота (эффективность соответственно 86% против 52%), однако количество побочных эффектов при применении орготеина значительно меньше.

У пациентов с раком мочевого пузыря орготеин предотвращает или уменьшает побочные эффекты, вызванные облучением. Снижаются боли, дизурия, явления цистита, эпизоды диареи, при этом применение препарата не препятствует реализации противоопухолевого эффекта лучевой терапии.

При болезни Пейрони (хроническое уплотнение соединительной ткани в области полового члена) введение орготеина может уменьшить симптомы болезни. Однако возможные побочные эффекты (болезненность инъекции, гематомы, анафилактические реакции) ограничивают использование препарата по этому показанию.

К рассматриваемой группе препаратов относится также ***селенит натрия***, действие которого связывают с активацией антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, в состав которого входит атом селена, и недостаток которого может привести к снижению активности данного фермента. Глутатионпероксидаза подобно каталазе разрушает перекись водорода до молекул воды. В виде монопрепарата селенит натрия не используется, но входит в состав ряда поливитаминных препаратов, содержащих различные витамины с антиоксидантным действием (таблица 10).

**1.4 Блокаторы образования свободных радикалов (аллопуринол (милурит), антигипоксанты**

Вторичная антиоксидантная активность характерна для всех антигипоксантов, поскольку эти препараты при гипоксии предотвращают или уменьшают образование свободных радикалов благодаря нормализации функций митохондрий (уменьшается накопление высокоактивных форм кислорода) и энергостабилизирующему действию (предотвращается распад и усиливается ресинтез антиоксидантных ферментов, уменьшается также разрушение фосфолипидов как источников субстратов для перекисного окисления). Во многих ситуациях использование антиоксидантной активности антигипоксантов является более рациональным, чем применение антиоксидантов, поскольку профилактика заболевания (в данном случае предотвращение образования свободных радикалов антигипоксантами) обычно эффективнее его лечения (нейтрализации образовавшихся радикалов антиоксидантами).

Способность предотвращать возникновение свободных радикалов свойственна противоподагрическому препарату ***аллопуринолу* (милуриту).** Этот эффект обусловлен ингибированием препаратом ксантиноксидазной реакции, в ходе которой происходит превращение гипоксантина в ксантин и затем в мочевую кислоту и активно образуется супероксиданионрадикал. При этом происходит снижение концентрации мочевой кислоты и ее солей в жидких средах организма и моче, что способствует растворению имеющихся уратных отложений и предотвращает их образование в тканях и почках, уменьшает оксидативное повреждение тканей. Есть данные об эффективности препарата в комплексном лечении острого панкреатита (таблица 11).

Детям до 15 лет назначают внутрь по 10-20 мг на 1 кг массы тела или 100-400 мг в сутки.

У пациентов с нарушением функции почек доза препарата не должна превышать 100 мг.

**2. Клиническая фармакология антигипоксантов**

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. С целью коррекции гипоксических состяний используются антигипоксанты.

**2.1 Классификация антигипоксантов**

*1. Препараты с поливалентным действием*

1.1 *Производные амидинотиомочевины*

1.2 *Ингибиторы окисления жирных кислот*

*2. Сукцинатсодержащие и сукцинат образующие средства:* Реамберин, Мексидол (Мексикор), Мафусол, Оксибутират натрия/лития.

*3. Естественные компоненты дыхательной цепи:* Цитохром С (Цитомак), Убихинон (Убинон, Коэнзим Q10), Идебенон (Нобен).

4. *Искусственные редокс-системы:* Олифен (Гипоксен).

5. *Макроэргические соединения:* Креатинфосфат (Неотон), Кислота аденозинтрифосфорная (АТФ).

**2.2 Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **I. СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИЕ СРЕДСТВА** | **II. СУКЦИНАТОБРАЗУЮЩИЕ СРЕДСТВА** | |
| Реамберин | Мафусол |  |
| Мексидол (Мексикор) | Оксибутират натрия/лития |  |

Практическое использование в качестве антигипоксантов начали находить препараты, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами, может определенное время подерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене - сукцината (янтарной кислоты).

Одним из препаратов, созданных на основе янтарной кислоты является ***реамберин*** - 1,5% раствор для инфузий, представляющий собой сбалансированный полиионный раствор с добавлением смешанной натрий N-метилглюкаминовой соли янтарной кислоты (до 15 г/л). Осмолярность этого раствора приближена к осмолярности плазмы человека. Изучение фармакокинетики реамберина показало, что при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг максимальный уровень препарата (в пересчете на сукцинат) наблюдается в течение 1-й минуты после введения с последующим быстрым снижением до уровня 9-10 мкг/мл и через 40 минут после введения концентрация в крови возвращается к значениям, близким к фоновым (1-6 мкг/мл), что требует внутривенного капельного введения препарата. Инфузия реамберина сопрвождается повышением рН и буферной емкости крови, а также ощелачиванием мочи. В дополнение к антигипоксантной активности, реамберин обладает дезинтоксикационным и антиоксидантным (за счет активации ферментативного звена антиоксидантной системы) действием.

Побочных эффектов у препарата немного, в основном это кратковременное чувство жара и покраснение верхней части тела. Противопоказан реамберин при индивидуальной непереносимости, состояниях после черепно-мозговых травм, сопровождающихся отеком мозга.

Однако, при применении препаратов, содержащих экзогенный сукцинат необходимо учитывать, что он относительно плохо проникает через биологические мембраны. Более перспективен здесь может быть препарат ***мексидол*** - оксиметилэтилпиридина сукцинат - представляющий собой 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. Основные фармакологичекие эффекты мексидола можно суммировать следующим образом:

1. активно реагирует с перекисными радикалами белков и липидов;
2. оказывает модулирующее действие на некоторые мембрансвязанные ферменты (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), ионые каналы;
3. обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень перекисной модификации липопротеидов, уменьшает вязкость липидного слоя клеточных мембран;
4. блокирует синтез некоторых простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов;
5. оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, улучшает синаптическую передачу;
6. улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов.
7. Клинические испытания подтвердили эффективность мексидола при расстройствах ишемического генеза: острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга, абстинентном синдроме при алкоголизме и наркоманиях, при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей. Введение мексидола в комплексную терапию больных невирусными гепатитами позволяет сократить сроки достижения редукции клинической картины заболевания.

При ишемических повреждениях ЦНС мексидол корригирует проявления гипоксического поражения, снижает частоту двигательных расстройств, вегетативных дисфункций, оптимизирует интегративную деятельность мозга и его пластичность.

Применяют мексидол внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). Струйно препарат рекомендуется вводить для купирования абстинентного синдрома, вегетативных и симпато-адреналовых пароксизмов, а капельно при острых нарушениях мозгового кровообращения. Основные показания к назначению и схемы применения препарата приведены в таблице 2.

Продолжительность приема и выбор индивидуальной дозы зависят от тяжести состояния больного и эффективности приема препарата. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг. Обычно мексидол хорошо переносится. У некоторых больных возможно появление тошноты и сухости во рту (табл.13). Противопоказан препарат при выраженных нарушениях функции печени и почек, аллергии к пиридоксину.

Со способностью превращаться в сукцинат в цикле Робертса (g-аминобутиратном шунте) связано, очевидно, и противогипоксическое действие ***оксибутирата натрия/лития***, хотя оно и не очень выражено. Трансаминирование ГАМК с альфа-кетоглутаровой кислотой является основным путем метаболической деградации ГАМК. Образующийся по ходу нейрохимической реакции полуальдегид янтарной кислоты с помощью семиальдегиддегидрогеназы при участии NAD окисляется в мозговой ткани в янтарную кислоту, которая включается в ЦТК. Такое дополнительное действие весьма полезно при использовании оксибутирата натрия в качестве общего анестетика. В условиях тяжелой циркуляторной гипоксии оксибутират в очень короткие сроки успевает запустить не только клеточные адаптационные механизмы, но и подкрепить их перестройкой энергетического обмена в жизненно важных органах. Поэтому не стоит ожидать сколько-нибудь заметного эффекта от введения малых доз анестетика. Средние дозы для натриевой соли оксибутирата составляют 70-120 мг/кг (до 250 мг/кг, в этом случае антигипоксическое действие будет выражено максимально), для литиевой соли - 10-15 мг/кг 1-2 раза в сутки. Действие предварительно введенного оксибутирата предотвращает, во-первых, активацию перекисного окисления липидов в нервной системе и миокарде, а во-вторых, предупреждает развитие их повреждения при интенсивном эмоционально-болевом стрессе.

Кроме того, благоприятное действие оксибутирата 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 НАДФЧН, 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 и способна поддерживать продукцию энергии в условиях недостатка кислорода. Оксибутират лития дополнительно способен подавлять тиреоидную активность.

*Натрия оксибутират* нивелирует изменения в кислотно-щелочном равновесии, снижает количество недоокисленных продуктов в крови, улучшает микроциркуляцию, усоряет скорость кровотока по капиллярам, артериолам и венулам, ликвидирует явления стаза в капиллярах.

Мононаркоз оксибутиратом натрия представляет собой минимально токсичный вид общей анестезии и поэтому имеет наибольшую ценность у больных в состоянии гипоксии различной этиологии (тяжелая острая легочная недостаточность, кровопотеря, гипоксические и токсические повреждения миокарда), показан у пациентов с различными вариантами эндогенной интоксикации (в состоянии оксидативного стресса) (септические процессы, разлитой перитонит, печеночная и почечная недостаточность).

Использование *оксибутирата лития* при операциях на легких сопровождается более гладким течением послеоперационного течения, смягчением лихорадочных реакций, уменьшением потребности в обезболивающих средствах. Отмечается оптимизация функции дыхания и менее выраженная гипоксемия, стабильность показателей кровообращения и ритма сердца, ускоренное восстановление уровня сывороточных трасаминаз и содержания лимфоцитов периферической крови. Натрия оксибутират вызывает перераспределение электоролитов (Na+ и K+) между жидкостями организма, увеличивая концентрацию K+ в клетках некоторых органов (мозг, сердце, скелетные мышцы) с развитием умеренной гипокалиемии и гипернатриемии.

Побочные эффекты при применении препаратов редки, в основном при внутривенном введении (двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей, рвота) (табл. 13). Эти неблагоприятные явления при применении оксибутирата могут быть предупреждены во время премедикации метоклопрамидом или купированы дипразином.

С обменом сукцината частично связан также противогипоксический эффект препарата ***мафусол*** (1 л водного раствора для инфузий содержит NaCl - 6.0, KCl - 0.3, MgCl - 0.12 и натрия фумарата 14.0). Мафусол содержит 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, 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, при этом 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, острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу) подтверждено в ходе клинических испытаний. Мафусол вводится внутривенно и внутриартериально; вначале вводят струйно, а при нормализации гемодинамических показателей - капельно; дозы и скорость введения выбирают в соответствии с показаниями и состоянием больного. При состоянии средней тяжести вводят 2-3 литра, при тяжелом состоянии препарат комбинируют с кровью или коллоидными кровезаменителями, при этом доза мафусола должна быть не менее 1 литра. В качестве компонента перфузионной смеси для заполнения контура аппарата искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях у взрослых и детей мафусол может составлять до 50-70%. В случаях кровопотери, не превышающей 15% ОЦК у взрослых и детей, может быть использован в качестве единственной инфузионной среды. Мафусол можно применять вместо других солевых инфузионных растворов.

Другим фумаратсодержащим антигипоксантом является ***полиоксифумарин*** (ПОФ), представляющий собой коллоидный раствор для внутривенного введения, содержащий 1,5% полиэтиленгликоль с молекулярной массой 17000-26000 дальтон с добавлением хлорида натрия (6 г/л) и магния (0,12 г/л), иодид калия (0,5 г/л), а также фумарат натрия (14 г/л). Солевой компонент кровезаменителя полностью метаболизируются, в то время как коллоидная основа (полиэтиленгликоль-20000) не метаболизируется. После однократной инфузии препарата 80-85% полимера выводится из кровеносного русла в первые сутки через почки, а полное выведение коллоидного компонента происходит к 5-7 суткам. Многократное введение полиоксифумарина не приводит к накоплению полиэтиленгликоля-20000 в органах и тканях, и организм освобождается от него к 8-14 суткам.

Введение полиоксифумарина приводит не только к постинфузионная гемодилюция, в результате которой уменьшается вязкость крови и улучшаются ее реологические свойства, но и повышается диурез и проявляется дезинтоксикационное действие. Входящий в состав фумарат натрия оказывает антигипоксическое действие (см. выше). Некоторые показания к применению полиоксифумарина представлены в таблице 5.

Кроме того, ПОФ используется в качестве компонента перфузионной среды для первичного заполнения контура аппарата ИК (150-400 мл, что составляет 11%-30% объема) при операциях коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. При этом включение полиоксифумарина в состав перфузата положительно влияет на стабильность гемодинамики в постперфузионном периоде, снижает потребность в инотропной поддержке. Конфумин - 15% раствор фумарата натрия для инфузий, обладающий заметным антигипоксическим действием. Обладает определенным кардиотоническим и кардиопротекторным действием. Используется при различных гипоксических состояниях, в том числе в тех случаях, когда противопоказано введение больших объемов жидкости и другие инфузионные препараты с антигипоксическим действием не могут быть использованы (табл. 6).

**2.3 Естественные компоненты дыхательной цепи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цитохром С (Цитомак)** | **Убихинон (Убинон, Коэнзим Q10)** | **Идебенон (Нобен)** |

Практическое применение нашли и антигипоксанты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий, участвующие в переносе электронов. К ним относится ***цитохром С*** и ***убихинон (убинон).*** Данные препараты, в сущности, выполняют функцию заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая, переносчики электронов (рис. 1).

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 полезным средством комбинированной терапии критических состояний. Показана высокая эффективность препарата при отравлении снотворными средствами, окисью углерода, токсических, инфекционных и ишемических повреждениях миокарда, пневмониях, нарушениях мозгового и периферического кровообращения. Применяют также при асфиксии новорожденных и инфекционном гепатите. Обычная доза препарата составляет 10-15 мг внутривенно, внутримышечно или внутрь (1-2 раза в день). В настоящее время разрабатывается липосомальная лекарственная форма цитохрома С, обеспечивающая более высокую биодоступность и эффективность по сравнению с обычной лекарственной формой (раствор).

У больных, получающих цитохром С течение инфаркта миокарда более благоприятно, что сопровождается более быстрым улучшением состояния больных, увеличением сердечного выброса, фракции выброса левого желудочка, меньшим числом случаев развития левожелудочковой недостаточности.

Препарат увеличивает сократительную и насосную функции сердца, стабилизирует гемодинамику, способствует положительной динамике ЭКГ. Это улучшает прогноз инфаркта миокарда, уменьшает частоту и выраженность левожелудочковой недостаточности. Выяыленный положительный инотропный эффект цитохрома С способствует более быстрому и полному восстановлению сократительной и ритмической функции сердца. Основные показания к применению цитохрома С представлены в таблице 7.

***Убихинон*** - кофермент, широко распространенный в клетках организма, в химическом отношении представляющий собой производное бензохинона. Он является переносчиком ионов водорода, компонентом дыхательной цепи (рис. 1). Кроме того, убихинон кроме специфической окислительно-восстановительной функции способен выполнять роль антиоксиданта. Препарат убихинона - убинон в основном используется в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца, при инфаркте миокарда. При применении препарата улучшается клиническое течение заболевания (преимущественно у больных I-II функционального класса), снижается частота приступов; увеличивается толерантность к физической нагрузке; повышается в крови содержание простациклина и снижается тромбоксана. Однако необходимо учитывать, что сам препарат не приводит к увеличению коронарного кровотока и не способствует уменьшению кислородного запроса миокарда. Вследствие этого антиангинальный эффект препарата проявляется через некоторое, иногда довольно значительное (до 3-х месяцев) время. В комплексной терапии больных с ИБС убинон может сочетаться с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. При этом снижается риск развития левожелудочковой сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма. Препарат малоэффективен у больных с резким снижением толерантности к физической нагрузке, а также при наличии высокой степени склеротического стенозирования коронарных артерий.

Препарат обычно хорошо переносится. Иногда возможны тошнота и расстройства стула, в этом случае прием препарата прекращают.

В качестве производного убихинона может рассматриваться ***идебенон***, который по сравнению с коэнзимом Q10 обладает меньшим размером (в 5 раз), меньшей гидрофобностью и большей антиоксидантной активностью. Препарат проникает через гемато-энцефалический барьер и в значительных количествах распределяется в ткани мозга. Механизм действия идебенона сходен с таковым убихинона. Наряду с антигипоксическим и антиоксидантным эффектами он оказывает мнемотропное и ноотропное действие, развивающееся после 20-25 дней лечения. Основные показания к применению идебенона представлены в таблице 9.

Наиболее частым побочным эффектом препарата (до 35%) является нарушение сна, обусловленное его активирующим действием, всвязи с чем послений прием идебенона должен осуществляться не позднее 17 часов.

**2.4 Искусственные редокс-системы**

|  |
| --- |
| **Олифен (Гипоксен)** |

Создание антигипоксантов с электроноакцепторными свойствами, образующими искуственные редокс-системы, преследует цель в какой-то мере компенсировать развивающийся при гипоксии дефицит 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 ингибирование гликолиза и избыточное накопление лактата.

Препараты, способные формировать искусственные редокс-сисемы, должны удовлетворять следующим основным требованиям:

1. иметь оптимальный редокс-потенциал;
2. обладать конформационной доступность для взаимодействия с дыхательными ферментами;
3. иметь свойство осуществлять как одно - , так и двухэлектронный перенос.

Из средств, формирующих искусственные редокс-системы, в медицинскую практику внедрен препарат ***олифен* (гипоксен),** представляющий собой синтетический полихинон. В межклеточной жидкости препарат, очевидно, диссоциирует на полихиноновый катион и тиоловый анион. Антигипоксический эффект препарата связан, в первую очередь, с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе эектронов 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 (с I-го и II-го комплексов на III-й), 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, обеспесивая нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов.

При пероральном приеме препарат обладает высокой биодоступностью и достаточно равномерно распределяется в организме, несколько в большей степени накапливаясь в ткани головного мозга. Период полувыведения олифена составляет примерно 6 часов. Минимальная разовая доза, вызываюшая отчетливый клинический эффект у человека при пероральном приеме, составляет около 250 мг.

Применение препарата разрешено при тяжелых травматических поражениях, шоке, кровопотере, обширных оперативных вмешательствах. У больных ишемической болезнью сердца он уменьшает ишемические проявления, нормализует гемодинамику, снижает свертываемость крови и общее потребление кислорода. Клинические исследования показали, что при включении олифена в комплекс терапевтических мероприятий понижается летальность больных с травматическим шоком, отмечается более быстрая стабилизация гемодинамических показателей в послеоперационном периоде.

У больных хронической сердечной недостаточностью на фоне олифена снижаются проявления тканевой гипоксии, но не происходит особого улучшения насосной функции сердца, что ограничивает применение препарата при острой сердечной недостаточности. Отсутствие положительного влияния на состояние нарушенной центральной и внутрисердечной гемодинамики при инфаркте миокарда не позволяет сформировать однозначного мнения об эффективности препарата при данной патологии.

Курсовое применение препарата после операций сопровождается более быстрой стабилизацией главных гемодинамических показателей и восстановлением ОЦК в послеоперационном периоде. Кроме того выявлен антиагрегационный эффект препарата.

Олифен применяется в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита (ОДП). При данной патологии эффективность применения препарата тем выше, чем раньше начато лечение. При назначении олифена регионарно (внутриаортально) в раннюю фазу ОДП следует тщательно определять момент возникновения заболевания, так как по прошествии периода управляемости и наличии уже сформировавшегося панкреонекроза применение препарата противопоказано. Это связано с тем, что олифен, улучшая микроциркуляцию вокруг зоны массивной деструкции, способствует развитию реперфузионного синдрома и ишемизированная ткань, через которую возобновляется кровоток, становится дополнительным источником токсинов, что может спровоцировать развитие шока. Регионарная терапия олифеном при ОДП противопоказана:

1. при четких анамнестических указаниях, что длительность заболевания превышает 24 ч;
2. при эндотоксическом шоке или появлении его предвестников (нестабильность гемодинамики);
3. наличие гемолиза и фибринолиза.

Местное использование олифена у больных генерализованным пародонтитом позволяет устранить кровоточивость и воспаление десен, нормализовать показатели функциональной стойкости капиляров.

Остается открытым вопрос об эффективности олифена в остром периоде цереброваску-лярных заболеваний (декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии, ишемический инсульт). Показано отсутствие влияния препарата на состояние магистрального мозгового и динамику системного кровотока.

Применяют препарат перорально (до приема пищи или во время еды с небольшим количеством воды), внутривенно капельно или внутриаортально (после трансфеморальной катетеризации брюшной аорты до уровня чревного ствола. Средние разовые дозы для взрослых составляют 0,5-1,0 г., суточные - 1,5-3,0 г. Для детей разовая доза 0,25 г., суточная 0,75 г. Некоторые показания к применению олифена приведены в таблице 10.

Препарат, в целом, хорошо переносится, среди побочных эффектов можно отметить нежелательные вегетативные сдвиги, включая длительное повышение артериального давления у части больных, аллергические реакции и флебиты; редко кратковременное чувство сонливости, сухость во рту (табл.13). При длительном курсовом применении олифена преобладают два основных побочных эффекта - острые флебиты (у 6% больных) и аллергические реакции в виде гиперемии ладоней и кожного зуда (у 4% больных), реже отмечаются кишечные расстройства (у 1% людей).

**2.5 Макроэргические соединения**

|  |  |
| --- | --- |
| **Креатинфосфат (Неотон)** | **Кислота аденозинтрифосфорная (АТФ)** |

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 как эндогенного, так и экзогенно вводимого креатинфосфата состоит в непосредственном фосфорилировании АДФ и увеличении тем самым количества АТФ в клетке. Кроме того, 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. 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 или конечностей, хроническая сердечная недостаточность. Показана эффективность препарата у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Кроме того, препарат может быть использован и в спортивной медицине для предотвращения неблагоприятных последствий физического перенапряжения. Дозы внутривенно капельно вводимого препарата различаются в зависимости от вида патологии. Включение неотона в состав комплексной терапии хронической сердечной недостаточности позволяет, как правило, уменьшить дозу сердечных гликозидов и диуретиков. Побочные эффекты редки, иногда возможно кратковременное снижение артериального давления при быстрой внутривенной инъекции в дозе свыше 1 г.

Другим препаратом из этой группы является ***АТФ (кислота аденозинтрифосфорная).*** В качестве антигипоксанта препарат нашел применение преимущественно в кардиологии. Однако результаты оказались противоречивы, что объясняется чрезвычайно плохим проникновением экзогенной АТФ через неповрежденные мембраны и ее дефосфорилированием в крови. Однако если увеличить проникновение АТФ в кардиомиоциты, например введением его на фоне чреспищеводной кардиостимуляции, то препарат оказывает заметный положительный эффект. Терапевтический эффект препарата обусловлен как нейромедиаторны-ми свойствами (влияние на адрено-, холино-, пуриновые рецепторы), так и влиянием на обмен веществ и клеточные мембраны продуктов деградации АТФ - АМФ, цАМФ, аденозина, инозина. В условиях кислороддефицитных состояний проявляются новые свойства адениннуклеотидов как эндогенных внутриклеточных регуляторов метаболизма, функция которых направлена на защиту клетки от гипоксии. Дефосфорилирование АТФ приводит к накоплению аденозина, обладающего вазодилятаторным, антиаритмическим, антиангинальным и антиагрегационным эффектом и реализующего свои эффеты через Р1-Р3-пуринергические рецепторы в различных тканях. Основные показания к применению АТФ в качестве антигипоксанта представлены в таблице 12.

Завершая характеристику антигипоксантов, необходимо еще раз подчеркнуть, что применение данных препаратов имеет самые широкие перспективы, поскольку антигипоксанты нормализуют саму 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. Александрова А.Е., Енохин С.Ф., Медведев Ю.В. Антигипоксическая активность и механизм действия олифена // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция / Материалы Второй Всероссийской конференции.- М., 1999.- С. 5.
2. Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.- 2002.- №2.- С. 54-56.
3. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю.Современные реальности клинического применения антигипоксантов // ФАРМиндекс: ПРАКТИК.- 2002.- Вып. 3. - С. 102-122.
4. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Эксперим. и клинич. фармакол.- 2001.- Т.64, № 3.- С. 76-80.
5. Андрианов В.П., Бойцов С.А., Смирнов А.В. и др. Применение антигипоксантов олифена и амтизола для лечения больных с хронической недостаточностью кровообращения IIб стадии // Терапевтический архив.- 1996.- №5.- С. 74-78.
6. Кудрин А.Н., Коган А.Х., Королев В.В. и др. Свободнорадикальное окисление липидов в патогенезе инфаркта миокарда и лечебно-профилактическая роль антиок-сидантов - селенита натрия и его комбинации с витамином Е // Кардиология.- Т. 18, №2.- С. 115-118.
7. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Недошивин А.О. и др. Олифен в терапии ишемической болезни сердца - первые результаты и перспективы клинического применения // Международные медицинские обзоры.- 1993.- Т. 1, №4. - С. 328-333.
8. Ремезова О.В., Рыженков В.Е., Беляков Н.А. Применение антигипоксанта олифена в качестве средства профилактики и лечения атеросклероза // Международные медицинские обзоры.- 1993.- Т. 1, №4. - С. 324-327.