

Лазарев В.В., Гадо́мский И.В.

СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ В СТРУКТУРЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ В НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ (Обзор литературы)

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Lazarev V.V., Gadomsky I.V.

SUCCINATE CONTAINING PREPARATIONS IN THE STRUCTURE OF THERAPEUTIC AGENTS IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

Резюме

Представленный материал основан на публикациях, полученных в свободном доступе из баз PubMed, Scopus, Medline, рецензируемых медицинских журналов, монографий, клинических рекомендаций, методических пособий. Рассматриваются вопросы применения сукцинатсодержащих препаратов в комплексе терапевтических средств у пациентов в критических состояниях. Несмотря на неоднозначную позицию в отношении эффективности применения этих препаратов в отечественной и зарубежной медицинской практике, представлены данные широкого применения препаратов этой группы в разных возрастных категориях и при разных патологических состояниях.

Ключевые слова: сукцинат, янтарная кислота, неотложные состояния, интенсивная терапия, анестезиология, дети

Abstract

The presented data are based on the publications freely accessed from PubMed, Scopus, Medline databases, reviewed medical journals, monographs, clinical recommendations, and guidance manuals. The issues of using succinate containing preparations in the complex of therapeutic preparations in patients in critical conditions are reviewed. In spite of ambiguous position in relation to effective usage of the preparations in domestic and foreign medical practice, the data of widely usage of these preparations in patients of different age and in various pathological conditions are submitted.

Key words: succinate, succinic acid, medical emergencies, intensive care, anesthesiology, children

Янтарная кислота – двухосновная предельная карбоновая кислота, являющаяся одним из звеньев клеточного дыхания посредством цикла трикарбоновых кислот. Главные преимущества сукцината перед другими метаболическими субстратами видны в условиях гипоксии, на начальных этапах которой продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления возрастают. При декомпенсации эндогенной продукции янтарной кислоты возникают торможение цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), активация анаэробного гликолиза. В этот момент и до наступления необратимых биохимических повреждений восстановление процессов энергообмена начинает зависеть от сукцината, в том числе

и от экзогенного его поступления. В этих условиях при восстановлении физиологического содержания янтарной кислоты нарастает уровень эндогенного никотинамидадениндинуклеотид (НАД), от содержания которого зависит скорость протекания начальных реакций ЦТК. К дополнительным, но не менее важным антигипоксическим эффектам экзогенного сукцината относят стимуляцию сукцинатаоксидазного окисления янтарной кислоты с восстановлением ее потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона, а также стимуляцией белкового метаболизма [33]. Благодаря этим свойствам янтарная кислота имеет широкое применение

ние в биохимической промышленности. В частности, в производстве лекарственных средств.

Сукцинатсодержащие препараты используются в различных отраслях медицины. Особенно широкое распространение они получили как антиоксиданты и цитопротекторы. Рекомендации по применению данной группы лекарственных веществ неоднозначны, а сами сукцинатсодержащие препараты имеют своих поклонников и противников. Так, например, препараты с нейропротективной активностью (цитофлавин, мексидол) являются стандартом терапии ишемических поражений мозга (приказ МЗ РФ №513 от 01.08.2007 г.) [17]. В рекомендациях Американской ассоциации инсульта и Американской ассоциации сердца (ASA/AHA) [35, 34] от 2011 г. в оценке нейропротективных свойств технологий и лекарственных средств отмечается, что ни один фармакологический агент не продемонстрировал достоверной эффективности. То же утверждает Европейская организация инсульта (ESO) [40]. Таким образом, в этом аспекте возникает некий конфликт зарубежных и отечественных школ в контексте использования сукцинатсодержащих препаратов как нейропротекторов. Однако препараты янтарной кислоты получили широкое распространение за рубежом в качестве противомигренозных средств, холинолитиков, антидепрессантов и т.д. Данный литературный обзор посвящён характеристике сукцинатсодержащих препаратов и особенностям их распространения в России и за рубежом.

К отечественным наиболее широко используемым препаратам янтарной кислоты относят цитофлавин, реамберин, мексидол. Все эти лекарственные средства позиционируются как антиоксиданты и антигипоксанты. Гипоксия является сложным функционально-метаболическим нарушением, в основе которой лежит снижение доставки и утилизации кислорода в клетках организма, что может быть обусловлено нарушением функций организма: дыхательной, сердечно-сосудистой систем, транспорта крови, митохондриальной дисфункцией. Механизм развития гипоксии, представляющий собой несоответствие между потребностью тканей в кислороде и доставкой его, связан, прежде всего, с нарушением окисления в результате затруднения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, что приводит к повреждению мембран лизосом с выходом аутолитических энзимов в межклеточное пространство [14].

Цитофлавин – комбинированный раствор для внутривенного введения, в состав которого входят янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин [18]. Все эти компоненты обладают метаболическим, нейропротективным и антиоксидантным действием. Согласно приказу МЗ РФ №513 от 01.08.2007 г. препарат входит в стандарты лечения острого нарушения мозгового кровообращения благодаря своей способности активировать внутриклеточный синтез белка, способствовать утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) через шунт Робертса. Цитофлавин улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает сознание, рефлекторные нарушения, расстройства чувствительности и интеллектуально-мнестические функции мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания [18].

Цитофлавин хорошо зарекомендовал себя как препарат с выраженной нейропротективной и антиоксидантной активностью. В условиях поражения мозга, в частности ишемии и ЧМТ, данный препарат снижает скорость падения количества АТФ, восстанавливает аэробный гликолиз и препятствует разрушению клеточных мембран свободными радикалами [21, 36, 7].

Клинический эффект Цитофлавина в комплексной терапии ишемического инсульта проявляется:

- восстановлением неврологического дефицита;
- снижением летальности;
- значимым увеличением индекса социальной адаптации по шкале Бартел;
- восстановлением когнитивных функций у пациентов [22, 24, 7].

Доказана эффективность цитофлавина в интенсивной терапии пациентов с черепно-мозговой травмой, в том числе пожилого возраста. Лебедева и соавт. (2014) провели двойное слепое рандомизированное исследование, в котором продемонстрирован ряд положительных эффектов от применения цитофлавина в виде улучшения когнитивных функций, ускорения реабилитации, улучшения обменных процессов [12].

Применение Цитофлавина при гнойном (бактериальном), серозном менингитах, менингеальной форме клещевого энцефалита наряду с базисной терапией: способствует нормализации качественных и количественных характеристик цереброспинальной жидкости; повышает антиоксидантный потенциал сыворотки

ки крови и цереброспинальной жидкости; повышает иммунобиологическую резистентность организма [6].

В рамках Конгресса «Евроанестезия-2011» было представлено сообщение об уменьшении сердечно-сосудистых осложнений и сокращении периода реабилитации при применении метаболотропных цитопротекторов [38]. Эти результаты были подтверждены исследованием, показавшим, что период реабилитации в группе больных, получающих цитофлавин в стандартной дозировке, на 32% короче, чем в контрольной [9].

Реамберин – инфузионный препарат, имеющий в своем составе основное действующее вещество – меглюмина натрия сукцинат, а также хлориды натрия, калия, магния и гидроксид натрия с фармакодинамикой, похожей на остальные сукцинатсодержащие препараты [18].

Реамберин® обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат активирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. Обладает умеренным диуретическим действием. [18]

Реамберин нашел применение в различных областях медицины. Например, Велиев Н.А. и соавт. показали в своих исследованиях противовоспалительное действие препарата путем увеличения продукции ИЛ-10 (интерлейкина-10) и снижение ИЛ-6 (интерлейкина-6), активации перитонеальных макрофагов и функционально активных нейтрофильных гранулоцитов в перитонеальном экссудате при лечении больных абдоминальным сепсисом [3, 33]. Реамберин эффективен при легочных патологиях как метаболическое сопровождение основной терапии [25, 33]. В интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами инфузии Реамберина приводили к уменьшению длительности коматозного состояния, снижению сроков пребывания больных в реанимационном отделении и уменьшению общей летальности. Авторы [13, 28, 29, 33] считают, что успех терапии обусловлен снижением степени гипоксии, что проявлялось восстановлением потребления кислорода и, как следствие, ростом антиоксидантной активности. Проведенные клинические исследования показали высокую эффектив-

ность Реамберина в интенсивной терапии острой кишечной недостаточности, что проявлялось нормализацией перистальтики кишечника путем воздействия на биоэнергетические процессы, происходящие в мышечной оболочке тонкой кишки, купированием нарушений сократимости мышечной стенки кишки [16, 33]. Проблемам оксидативного стресса, метаболическим нарушениям при остром калькулезном холецистите, механической желтухе и перитоните посвящено несколько исследований, которые детализируют не только механизмы неуправляемой липопероксидации, но и обосновывают включение сукцинатсодержащих растворов для ее активной профилактики [2, 15, 27, 18, 33].

Реамберин широко применяется также и в анестезиологии. Включение реамберина в стандартные инфузионные схемы помогло добиться следующих эффектов:

- увеличение теплопродукции у анестезированных пациентов;
- снижение энтропии ЭЭГ на травматичном этапе операций и увеличение перфузионного индекса во время операции, а в послеоперационном периоде – к росту энтропии и снижению перфузионного индекса;
- потенцирование действия препаратов анестезии во время операции и активное пробуждение пациентов при снижении концентрации анестетиков после операции [8, 30, 31].

Реамберин успешно применяется в «детской» анестезиологии, оказывая положительные эффекты на теплопродукцию у детей, снижая частоту когнитивных нарушений в послеоперационном периоде [10]. Также следует отметить, что, несмотря на то, что препарат разрешен для использования только у детей старше года, есть ряд работ, свидетельствующих об эффективности и безопасности использования Реамберина и в неонатальной практике [4, 11, 1]. В частности, в одной из работ [11] было продемонстрировано, что использование Реамберина у новорожденных, нуждающихся в хирургических вмешательствах, способствует значительному снижению времени посленаркозной депрессии. Препарат вводился дважды внутривенно, медленно, в течение двух минут в дозе 2 мл/кг с интервалом в 10 мин. после первого введения, за 10 мин. до окончания оперативного вмешательства. В исследовании, выполненном Н.Н. Володиным и др. (2005), были получены результаты, свидетельствующие о положительном влиянии инфузионных

растворов на основе сукцината и у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию [4].

Мексидол – еще один отечественный сукцинатсодержащий препарат, за рубежом известный как эмоксипин. Действующее вещество мексидола – этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) относится к группе антиоксидантных средств. Механизм действия Мексидола® обусловлен его антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид – белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть, модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфоэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Препарат повышает содержание в головном мозге дофамина, 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.

Под влиянием Мексидола® усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты [18].

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [32, 23] предлагает следующую схему использования препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте: 200–300 мг/сут внутривенно капельно в течение 7–10 суток.

Рандомизированным исследованием у пациентов с этими заболеваниями была работа [32], в которой 40 пациентов с хронической ишемией головного мозга были рандомизированы в две группы – получавшие мексидол и контрольная (по 20 больных в каждой; процедура рандомизации не описана, сравнения групп по анамнестическим и демографическим показателям нет). В этой работе представлено статистическое сравнение результатов не только с исходными значениями неврологических показате-

лей, но и между группами на разных этапах лечения. В группе мексидола было выявлено достоверное уменьшение выраженности большинства симптомов (за исключением головной боли), а также улучшение показателя шкалы равновесия и ходьбы.

Сукцинатсодержащие препараты используются не только в составе терапии как антиоксиданты. Хинолитин является ингибитором холинэстеразы, по активности превосходит прозерин. Действующее вещество бисхолинэтилового эфира – дийодид сукцинат. Используется для купирования недеполяризующего мышечного блока. Применяют в дозе 2–4 мг [26, 20]. Метопролола сукцинат используется в кардиологии не только в отечественной практике, но и за рубежом (коммерческое название Toprol, Toprol XL). Десвенафлаклина сукцинат применяется как антидепрессантное средство за рубежом (США, Канада), а также как средство выбора при негормональной терапии менопаузы [39]. Кроме того, в отечественной медицине и за рубежом сукцинатсодержащие препараты используются как противомигренозные средства (Суматриптан).

Подводя итог обсуждению вопроса применения препаратов на основе янтарной кислоты, можно сделать следующие выводы:

- инфузионные растворы на основе янтарной кислоты являются сбалансированными и в своей структуре компонентов близки по количественному содержанию плазме крови;
- растворы янтарной кислоты не оказывают негативного влияния на показатели кислотно-основного состояния, поскольку их введение не сопровождается развитием гиперхлоремического метаболического ацидоза;
- препараты янтарной кислоты для внутривенного введения могут использоваться на всех этапах лечебного процесса, включая и догоспитальный этап скорой медицинской помощи;
- основными показаниями для назначения растворов янтарной кислоты в педиатрической практике являются острые кишечные инфекции, воспалительные заболевания органов брюшной полости, отравления, интраоперационный и ранний послеоперационный период;
- использование растворов янтарной кислоты у детей сопровождается регрессированием гиповолемии, нормализацией электролитного баланса и коррекцией нарушений кислотно-основного состояния [1].

Список литературы:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.08.2007 г. № 513.
2. Guidelines of the Early Management of Adults with ischemic stroke. Stroke 2007; 38: 1655–1711
3. American Heart Association Stroke Council. Guidelines of the Early Management of Adults with ischemic stroke. Stroke 2013; 44: 870–947
4. The European Stroke Organization guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008.
5. Лукьянова Л.Д. Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии // Нур. Med. J., 2002. Т. 10., № 3–4, С.30–43
6. Регистр лекарственных средств России (<http://www.rlsnet.ru>)
7. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р. и др. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие. – М., 2004. – 48 с.
8. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и соав. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга// Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005. № 1. С. 13–19.
9. Ключева Е.Г. Применение препарата цитофлавина в неврологии// – Санкт-Петербург, 2008.
10. Скворцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. и соав. Церебральная ишемия и нейропротекция// Медицина: Инсульт. – 2006. № 2. (13). С. 35–42.
11. Kendell S. et al. Principles of neural Sciences Appleton & Lange. 2000. 1134 p.
12. www.euroanesthesia.com
13. Кузьменко В.Л., Брядко А.В., Закернычный В.И., Сторожевой И.М. Цитофлавин как компонент обеспечения в челюстно – лицевой хирургии// Український медичний часопис – 3 (107) 5.06.2015
14. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний.// «Медицинский алфавит. Неотложная медицина». 2012. № 3 С. 54–57
15. Велиев Н.А., Исмаилов В.Ф. Системная воспалительная реакция и показатели органной дисфункции печени у больных при абдоминальном сепсисе. //Клиническая хирургия. 2011. № 3. С. 38–40
16. Фуфаев Е.Е., Тулунов А.Н. Детоксикационная и антиоксидантная активность Реамберина в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких. // Хирургия. 2012. № 4. С. 43–47.
17. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Батоцыренова Х.В., Шестова Г.В. Коррекция гипоксии тканей Реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами. // Клиническая медицина. 2010. № 5. С. 1–4.
18. Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Александров М.В., Васильев С.А. Коррекция гипоксии и ее последствий у больных с острой церебральной недостаточностью вследствие острых отравлений //Терапевтический архив. 2011. № 10. С. 58–61.
19. Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Александров М.В., Васильев С.А., Александрова Т.В. Использование Реамберина в коррекции острой церебральной недостаточности у больных с острыми отравлениями нейротропными веществами. // Военно-медицинский журнал. 2011. № 10. С. 36–39.
20. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Филиппов С.И. и др. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью Реамберина в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости. // Хирургия. 2012. № 2. С. 64–69.
21. Болевич С.Б., Ступин В.А., Гахраманов Т.В., Хоконов М.А., Силина Е.В., Меньшова Н.И., Богданова Л.С. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 7. С. 65–70.
22. Мунтян С.А., Бондаренко Ю.В. Применение Реамберина при лечении обтурационной желтухи неопухолевой этиологии. //Клиническая хирургия. 2008. № 1. С. 15–17.
23. Сачек М.Г., Кондратенко Г.Г., Косинец В.А. Применение препарата «Реамберин» в комплексной терапии распространенного гнойного перитонита. //Хирургия. 2010. № 1. С. 59–63

24. Хоконов М.А., Силина Е.В., Ступин В.А., Гахраманов Т.В., Болевич С.Б., Меньшова Н.И., Синельникова Т.Г., Балкизов З.З. Свободнорадикальные процессы у больных с острым калькулезным холециститом. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. №2. С. 58–64.
25. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационным термогенезом.// Анестезиология и реаниматология. 2007. №3. С.23–24
26. Ширинбеков Н.Р., Сальников В.Г., Красносельский К.Ю. и др. Сравнительная оценка параметров ЭЭГ и перфузионного индекса в периоперационном периоде и в коме.//Анестезиология и реаниматология. 2009. №2. С. 15–20.
27. Ширинбеков Н.Р., Сальников В.Г., Красносельский К.Ю. и др. Динамика ЭЭГ и перфузионного индекса на различных этапах операции//Эфферентная терапия. 2008. Т. 14 №3–4. С. 44–49.
28. Лазарев В.В., Хелимская И.А., Цыпин Л.Е., Михельсон В.А. Применение Реамберина для ранней активации после анестезии у детей. //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. №6. С.10–13.
29. Лебедева Е.А., Белоусова Н.Е., Куртасов А.А. и др. Эффективность интенсивной терапии цитофлавином у пациентов пожилого возраста с сочетанной черепно-мозговой травмой // Успехи геронтологии. 2014. №27 (3). С.578–83.
30. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Архипов Г.С. и др. Новый отечественный антиоксидант Цитофлавин в терапии нейроинфекции // X конференция «Нейроиммунология». – СПб. 2001. С.119–121
31. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат у пациентов с мозговым инсультом
32. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII выпуск. – М. 2012; стр. 303;
33. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии.// «Фармадинфо». 1996
34. Харкевич Д. А// Фармакология. – М., 2002
35. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Людовская Е.В. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации. //Вопросы гинекол. акушерс. перинатол. 2005. №1. С.20–25.
36. Лазарев В.В., Михельсон В.А., Хелимская И.А., Агавелян Э.Г., Кошко О.В., Сафронова Л.А., Болтунова Б.С., Румянцева С.А. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. //Детская хирургия. 2003. №6. С.34–38.
37. Александрович Ю.С., Пиенисов В.К. Инфузионные антигипоксанты при критических состояний у детей.// «Общая реаниматология». №3. 2014.
38. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Евдокимов В.В. Возможности применения метопролола сукцината в терапии сердечно – сосудистых заболеваний// «Сердце: журнал для практикующих врачей». 2012.
39. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al, for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled – release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well – being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL //Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA. 2000;283 (10):1295–1302.
40. <http://www.drugs.com>

Авторы

ЛАЗАРЕВ Владимир Викторович

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, главный научный сотрудник ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: lazarev_vv@inbox.ru

ГАДОМСКИЙ Игорь Валерьевич

Врач, клинический ординатор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ, г. Москва, e-mail: igvgad@gmail.com