

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ МЗ РФ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

В. В. АФАНАСЬЕВ

ЦИТОФЛАВИН В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Санкт-Петербург
2005

В. В. АФАНАСЬЕВ

ЦИТОФЛАВИН В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

- механизм действия ингредиентов цитофлавина
- точки приложения действия цитофлавина в промежуточном метаболизме
- применение цитофлавина при некоторых заболеваниях:
 - ТИА и ишемический инсульт
 - гипоксическая и токсическая энцефалопатия
 - посленаркозная депрессия (дыхания, сознания)
 - алкогольный абстинентный синдром
- перспективы использования цитофлавина в клинической практике

Рецензенты:

профессор кафедры неотложной медицины
МАПО, профессор **В. Е. Марусанов**;

профессор кафедры клинической биохимии
МАПО, профессор **М. Я. Малахова**.

Санкт-Петербург
2006

ББК 53.5

А 94

Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. – СПб., 2006. – 36 с.

ISBN 5-94542-158-3

Пособие написано в форме очерка, в котором представлены основные показания к применению цитофлавина в интенсивной терапии. Оригинальная форма изложения позволила автору рассмотреть не только механизмы действия цитофлавина, но и его системные эффекты, описанные в традиционной манере изложения, а также основные комбинации цитофлавина с препаратами других фармакологических групп.

Отличительной особенностью является анализ фармакологических комбинаций при применении цитофлавина с другими препаратами, что является весьма полезным в качестве образца подходов к рациональной фармакотерапии.

Настоящее пособие ориентировано на широкий круг врачей, студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и аспирантов.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор **В. Е. Марусанов;**

доктор медицинских наук, профессор **М. Я. Малахова.**

Изготовлено ООО «Тактик-Студио».

Подписано в печать 11.09.2006.

Формат 60x88^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 2,2.

Тираж 20000 экз. Зак. 1482.

© Коллектив авторов, 2006

© «Тактик-Студио» –
дизайн, оформление

Содержание

Список сокращений	4
Вместо введения	5
1. «Рациональное зерно» цитофлавина	9
2. Комбинации цитофлавина с препаратами других фармакологических групп	30
3. Заключение	34
4. Список основной литературы	35

Список сокращений

- NO — оксид азота
- ААС — алкогольный абстинентный синдром
- АД — артериальное давление
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- МК — молочная кислота
- ОПС — общее периферическое сопротивление (сосудов)
- ПВК — пировиноградная кислота
- ЦНС — центральная нервная система
- ЦТК — цикл трикарбоновых кислот
- ЧМТ — черепно-мозговая травма
- ЩУК — щавелевоуксусная кислота
- ЯК — янтарная кислота

Вместо введения

По законам фармакологии новым препаратом считают любое используемое в клинической практике лекарственное средство, если в его состав введены дополнительные ингредиенты любого типа. В состав цитофлавина входят известные фармакологические препараты, широко применяемые при различных заболеваниях в изолированном виде, такие как:

- рибоксин 200 мг,
- янтарная кислота 1000 мг,
- рибофлавин 20 мг,
- никотинамид 100 мг.

История создания и основные механизмы действия этих веществ в достаточной степени известны и проверены в клинических условиях, однако их комбинация подтверждает правильность положения Фарм. комитета в том, что мы имеем дело с препаратом нового класса.

Современная фармакотерапия является многокомпонентной по своему составу, и при ее назначении, любой врач в первую очередь руководствуется направлением вектора фармакодинамики лекарственных веществ, для того чтобы достичь, по крайней мере, суммации фармакологического действия, избежать влияния потенциальных индукторов, которые могут присутствовать в комбинации, и минимизировать побочные эффекты терапии в целом. Компоненты, входящие в состав цитофлавина, оказывают ко-эргичное метаболотропное действие и повышают возможность продукции энергии в клетках всех типов, поскольку взаимодействуют с внутриклеточными реакциями промежуточного обмена веществ различных «этажей» (см. рис. 1). На системном уровне это взаимодействие проявляется противогипоксическим, антиоксидантным и нейротропным эффектами цитофлавина.

Прежде чем рассматривать особенности назначения цитофлавина при различных клинических ситуациях, необходимо проанализировать условия, необходимые для осуществления ключевых реакций

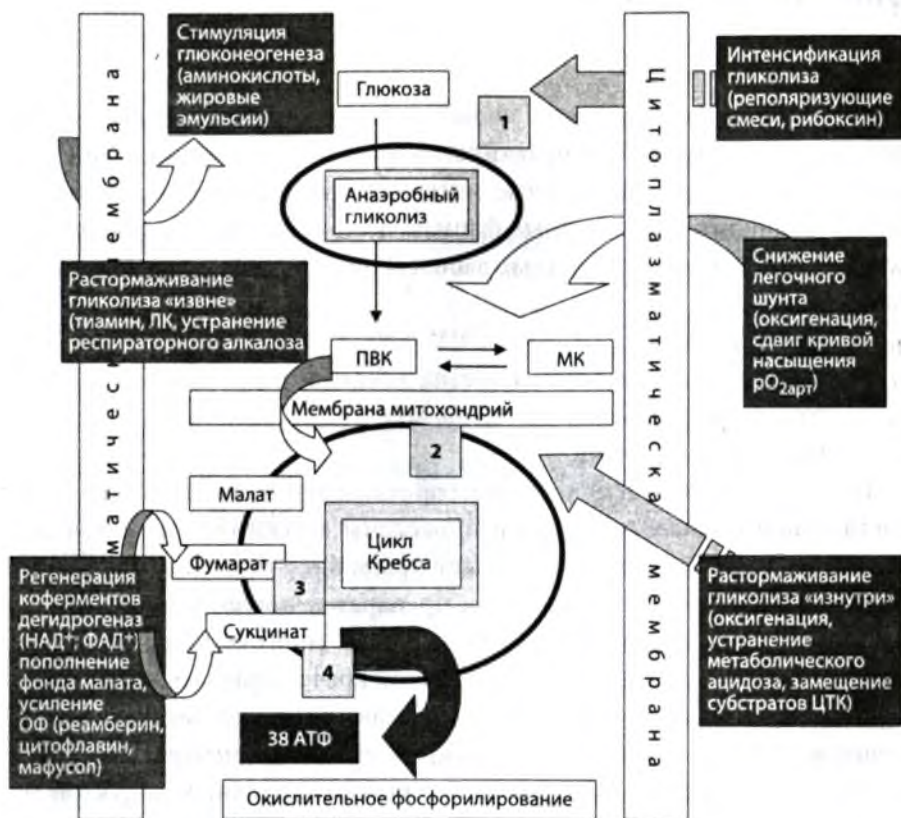


Рис. 1. Способы воздействия на гликолиз и ЦТК в практике интенсивной терапии. Место цитофлавина

Расчетная эффективность использования глюкозы в обмене углеводов составляет 38 АТФ, а реальная ~ 25 АТФ (цит. по М. Я. Малаховой, 2005):

- три реакции субстратного фосфорилирования (№ 7; № 10 и одна в ЦТК) = 3 АТФ;
- пять реакций дегидрирования: акцептор $НАД^+$ = 15 АТФ;
- одна реакция дегидрирования: акцептор убихинон = 20 АТФ.

Условные обозначения: ЦТК — цикл трикарбоновых кислот; ПВК — пировиноградная кислота; МК — молочная кислота; ЛК — липоевая кислота; ОФ — окислительное фосфорилирование; $НАД^+$; $ФАД^+$ — коферменты дегидрогеназ.

1, 2, 3, 4 — точки приложения действия цитофлавина.

промежуточного обмена веществ, в частности тех, которые обеспечивают жизнедеятельность организма в экстремальных условиях, с тем чтобы иметь возможность прогнозирования ответа на фармакологическое вмешательство со стороны функциональных систем организма при введении цитофлавина в состав инфузионной терапии и фармакотерапии в целом.

Цитата из замечательной книги профессора А. П. Зильбера «Клиническая физиология для анестезиолога» (1977) дает общее представление о биохимической сути энергопродуцирующих реакций: «все биологическое окисление есть обработка водорода и кислорода: отделение протона от электрона и передача электрона кислороду». Анализ скрытых подробностей этой фразы будет предшествовать нашим рассуждениям о клинической фармакологии цитофлавина, представленным в этой статье для врачей, работающих с этим препаратом.

Энергия, расходуемая на процессы жизнеобеспечения, образуется в промежуточном обмене веществ, участниками которого являются аминокислоты, жиры и углеводы. Их взаимное превращение обеспечивает постоянный пул макроэргов, расходуемый клетками и поддерживающий нормальную функцию органов. Участниками биотрансформации веществ в процессе их окисления являются ферменты, содержащие специальные функциональные группы (например, коферменты дегидрогеназ), предназначенные для ускоренного переноса атомов, радикалов, протонов и других веществ с одного субстрата на другой. Основные из них представлены на рис. 2. Замедление скорости переноса атомов или функциональных групп, вызванное кислородной недостаточностью, или избыточным накоплением ионов (например, H^+ , Na^+ и др.), или поглощением переносчиков ядами (например, алкоголями, фенотиазинами, фторацетатом и др.), или возникающее при других патологических процессах, сопровождается снижением скорости метаболических реакций и нарушением кругооборота метаболических циклов, которое вызывает энергетическое голодание клеток и приводит к нарушениям работы функциональных систем. Переносчики также участвуют в обеспечении суммарного заряда биологических мембран клеток различных

органов, т. е. их поляризации, определенный потенциал которой необходим для массопереноса веществ через мембраны клеток. При медленно развивающихся заболеваниях проградидентное изменение поляризации мембран клеток различных органов может приводить к изменению конформации мембран и вызывать нарушения, соответствующие эволюционно закрепленной функции органа, в мембранах клеток которого эти изменения произошли, например аритмию, цирроз, демиелинизацию и даже опухолевый рост (Leiber, 1993).



Рис. 2. Основные переносчики коферментами дегидрогеназ

1. «Рациональное зерно» цитофлавина

Поступающие энтерально или вводимые внутривенно аминокислоты, жиры и белки «замыкаются» на метаболические пути биотрансформации углеводов: белки (аминокислоты) — на ПВК, АцКоэА и дикарбоновые реакции ЦТК; нуклеиновые кислоты — на пентозы; жиры — на компоненты аэробного гликолиза и АцКоэА, таким образом, что эффективную работу клеток обеспечивает «пламя сгорания» углеводов. В результате этого сохраняется «метаболический» (энергопродуцирующий) гомеостаз, возникают условия для синтеза регуляторных и структурных белков, обеспечивается нейтрализация токсических веществ, регулируются взаимодействия между клеточными кластерами, — словом, происходит ритмичная работа функциональных систем организма. Для этого необходима такая же ритмичная, ежеминутная поставка энергии. Таким образом, промежуточный обмен является стержневой гомеостазирующей компонентой в метаболизме любой структурно-функциональной тканевой единицы.

На углеводный обмен замкнуты многочисленные метаболические шунты, связывающие гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез, циклы Кори, Варбурга, Робертса, Коупа и др., которые могут служить системой надежности на случай сбоя в образовании энергии. Они протекают параллельно гликолизу и состоят из парциальных реакций, контроль над которыми также обеспечивают ферментные системы, тонко реагирующие на любые отклонения в концентрации субстратов. Сущность реакций — усиление или замедление переноса электронов или групп атомов с одного субстрата на другой. Благодаря этому реакции промежуточного обмена веществ являются направленными и протекают с высоким КПД. Вместе с тем эта система крайне чувствительна к изменению рН среды, содержанию кислорода в ней, изменению уровня свободных радикалов и концентраций ионов. При изменении перечисленных и других констант система промежуточного обмена веществ реагирует суммарным снижением уровня макроэргических эквивалентов. Отметим, что энергия промежуточного обмена веществ также расходуется

на химические синтезы белков — ферментов, необходимых для протекания его реакций.

При недостатке энергии в первую очередь страдает массоперенос веществ, и тогда жиры, аминокислоты и другие вещества отсекаются от обмена углеводов, который становится основным источником образования энергии.

Углеводный обмен традиционно разделяют на аэробный и анаэробный гликолиз. Реакции аэробного гликолиза энергозатратны, при гипоксии их скорость снижается, главным поставщиком энергии становится анаэробный гликолиз. По сравнению с другими метаболическими реакциями, реакции гликолиза изучены в наибольшей степени. Некоторые из них являются точкой приложения для входящих в состав цитофлавина компонентов. Представляется целесообразным рассмотреть базисную фармакологию этих компонентов, применительно к рассуждениям, изложенным выше.

1.1. Рибоксин, реакции анаэробного гликолиза и эксайтотоксичность

Рибоксин — агонист пуринергических рецепторов, которые широко представлены не только в ЦНС, но и в органах ЖКТ, миокарде, в эндотелии, коронарных артерий и других сосудах.

Пуринергические рецепторы являются частью лиганд-контролируемых ионных каналов и оказывают метаболотропное действие, осуществляемое через ГТФ-связанные белки (Gi белки). Считают, что это самостоятельные рецепторы (Kandel et al., 1994), однако они также могут быть локализованы на пресинаптических мембранах других систем, в которых они выполняют роль модуляторов трансмиссии (ко-трансмисмиттеров). При возбуждении пуринергических рецепторов возникает гиперполяризация мембраны, в основном за счет усиления эйфузии ионов калия из клеток. Метаболотропный компонент в действии этих рецепторов приводит к образованию дополнительного количества энергии, независимо от ее гликолитического образования. При этом за счет метаболитов аденозина может происходить активация гликолиза (см. рис. 3).

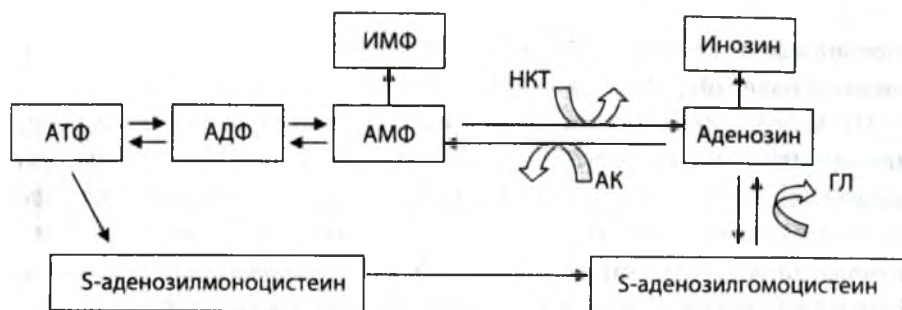


Рис. 3. Основные пути внутриклеточной биотрансформации аденозина (цит. по: Linden, 1994), где: ИМФ — инозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ — аденозиндифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; НКТ — 5-нуклеотидаза; АК — аденозинкиназа; ГЛ — гидролаза

Активация гликолиза — важный компонент поддержания пула энергии в клетках. В этом случае на определенное время гликолиз может служить эффективным источником энергии, однако для этого интенсивность гликолиза необходимо поддерживать извне, путем усиления концентрационного градиента глюкозы.

Наиболее важными, на наш взгляд, реакциями гликолиза, интенсификацию которых следует проводить при назначении цитофлавина (рибоксина и других пуриномиметиков), являются реакции образования:

- глюкозо-6-фосфата (обеспечиваемые гексокиназной системой),
- фруктозо-6-фосфата (обеспечиваемые Г-6-Ф-дегидрогеназой),
- реакции карбоксилирования ПВК (подробнее см. раздел 1.4).

Будучи аутокоидом, аденозин-медиатор подвергается ферментативному катализу (рис. 3) и участвует в образовании NO (Kalkan et al., 2004), за счет которого может происходить системная вазодилатация.

Пока не ясно, освобождается аденозин из пресинаптических окончаний или из самого эффекторного органа, однако сущность биохимических реакций, которые осуществляются с его участием, установлена достаточно подробно: в задачу аденозина входит увеличение доставки кислорода в капиллярное русло и снижение потребности тканей

в кислороде за счет редукции потребления энергии клетками, в которых имеются аденозиновые рецепторы.

Итак, нейротрансмиттерная роль аденозина реализуется через тропные ему рецепторы. Различают несколько подтипов аденозиновых рецепторов (А-1; А-2а; А-2в; А-3 и т. д.), которые имеют свою локализацию и функцию в организме (см. рис. 4). Это означает, что эффектами пуриномиметиков можно управлять. Цитофлавин содержит ED_{50} рибоксина (200 мг) и может вносить вклад в фармакологический профиль комбинаций с препаратами других фармакологических групп (см. раздел 2).

А-1	А-2
Гиппокамп, стриатум, кора головного мозга, солитарный тракт, миокард, проводящая система миокарда, эндотелий сосудов (конечностей, почек, печени)	Стриатум, аккумулябенс, обфакторный тракт, реципрокные отношения с ДА-2 рецепторами ЦНС (и другими эрготропными структурами)
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ: <ul style="list-style-type: none"> • $\uparrow Gi \rightarrow \downarrow \text{цАМФ}$; • $\uparrow K^+$ каналов; • \downarrow входа Ca^{2+}; • \downarrow активности НМДА 	МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ: <ul style="list-style-type: none"> \uparrow цАМФ
ЭФФЕКТЫ: <ul style="list-style-type: none"> • гиперполяризация, • снижение гломерулярной фильтрации, • анальгезия (ко-эргизм с опиатами), • блок липолиза, • усиление транспорта глюкозы в клетки (в т. ч. инсулинстимулируемого) 	ЭФФЕКТЫ: <ul style="list-style-type: none"> • увеличение сердечного выброса, • увеличение интенсивности анаэробного гликолиза, • повышение концентрации лактата, повышение утилизации глюкозы, • синтез белка, • повышение чувствительности сенсорных нервных стволов

Рис. 4. Топика и функция пуринергических систем

Биотрансформация аденозина зависит от $pO_{2\text{зарт}}$. При нормоксии аденозин образуется из S-аденозилгомоцистеина, при гипоксии он образуется из АМФ путем его дефосфорилирования под влиянием нуклеотидаз

мембран митохондрий, лизосом и других органелл клетки. Аденозин — короткоживущий метаболит, он инактивируется в эритроцитах, поглощается пресинаптической мембраной, разрушается аденозиндеаминой эритроцитов (с образованием инозина), однако этого достаточно, чтобы аденозин участвовал в ферментативном каскаде и через свой ингибиторный белок (Gi) регулировал высвобождение эндотелиальной NO (Pentel et al., 1996), по-видимому через активацию NO-синтеза. Это обстоятельство имеет прямое отношение к окклюзионным поражениям артерий. Более того, на сегодня известно, что нейрональная NO-синтаза образует оксид азота, способный вызывать (усугублять) тканевое поражение, в то время как эндотелиальная синтаза улучшает кровоснабжение в зоне пенубры (Скворцова В. И. с соавт., 2002) (см. раздел 1.5).

Здесь следует отметить еще одно очень важное свойство пуринергической регуляции, связанное с воздействием на эксайтотоксичность. Это свойство имеет прямое отношение, по крайней мере, к лечению ЧМТ, ААС и ишемического инсульта. Эксайтотоксичность — результат активации эрготропных систем головного мозга, в первую очередь НМДА- и AMPA-трансмиттерных. Оба рецептора являются лиганд-контролируемыми ионными каналами, которые вызывают инфузию кальция и натрия (например, в нейроны и в глию). Это создает чрезмерную деполяризацию мембран последних, дезорганизацию их структуры и стремительно развивающееся (кальциевое) нарушение обмена веществ в клетках. НМДА-рецепторы широко представлены в ЦНС, их гиперактивация зарегистрирована при ЧМТ, отравлениях, ишемическом инсульте, ААС и других патологических состояниях. Проблема поиска антагонистов НМДА-рецепторов является одной из наиболее актуальных в современной фармакологии и токсикологии задач. В настоящее время клинически эффективных антагонистов НМДА- и AMPA-рецепторов нет, остается один путь — неконкурентная блокада этих рецепторов, которая отчасти может быть осуществлена за счет их неконкурентной блокады рибоксином, особенно при определенной модификации его аффинности (далее, см. раздел 2.1).

Таким образом, благодаря перечисленным и другим свойствам рибоксина проявляются системные эффекты цитофлавина, которые проявляются:

- индуцированной гиперполяризацией мембран клеток,
- неконкурентным антагонизмом НМДА к рецепторам,
- вазо- и коронародилатирующим действием,
- хроно-инотропным эффектом,
- седативным, анксиолитическим действиями,
- метаболотропными эффектами,
- модулированием поведенческих актов (поведенческих «алкогольных» реакций).

С практической точки зрения важно то, что пуринотропные вещества подчиняются правилам фармакологического антагонизма. Это означает, что среди лекарственных препаратов могут встречаться средства, усиливающие действие цитофлавина (аденозиномиметики), и способные его ослаблять (аденозиноблокаторы) (см. рис. 12).

1.2. Рибофлавин и ФАД системы

Рибофлавин обеспечивает сохранение и поддержание окислительно-восстановительных реакций, регулируемых флавиновыми коферментами, среди которых особого внимания заслуживает глутатионредуктаза, восстанавливающая пул глутатиона — важнейший компонент антиоксидантной системы клеток. Рибофлавин является не только коферментом глутатионредуктазы, но также входит в состав дыхательных ферментов митохондрий (глутарил-КоА-дегидрогеназы, саркозиндегидрогеназы, электрон-переносящих флавопротеинов, НАДН-дегидрогеназы и других), которые способны обеспечивать регенерацию НАД⁺ (Gilman, 1995). Это свойство имеет отношение к ЦТК, так как сдвиг отношения НАДН/НАД⁺ в левую сторону является одним из важных факторов в ингибировании некоторых из его реакций (Кольман, 2000). Наконец, флавиновые коферменты обнаружены также в оксидазах, монооксигеназах и других группах ферментов. Последнее важно для практики клинической токсикологии: назначение рибофлавина в изолированном виде, в качестве средства антиоксидантной терапии, является компонентом антидотного лечения острых отравлений (Маркова И. В. с соавт., 1999).

В контексте рассматриваемой проблемы отметим, что флавиновые ферменты (и их метаболиты) непосредственно участвуют в реализации активности сукцинатдегидрогеназы и потреблении сукцината через метаболические шунты.

Подчеркнем, что ЦТК максимально эффективно протекает при одновременной активности НАД⁺ и ФАД-содержащих ферментов.

Рибофлавин входит в состав цитофлавина в дозе ЕД₅₀, следовательно, цитофлавин способен оказывать как антиоксидантное действие (за счет поддержания системы глутатиона), так и противогипоксическое (за счет флавиновых ферментов).

Рибофлавин — нестойкий, светочувствительный препарат. Для практической работы имеет значение его совместимость с растворами и препаратами других групп. По крайней мере, в отношении рибофлавина (и никотинамида, см. ниже) такие сведения имеются. Рибофлавин сохраняет свою активность в сочетании с растворами глюкозы 5% (10%), совместим с аскорбиновой к-той и тиаминном в течение 48 ч при температуре от 5 до 25°C (Smith, 1988). Рибофлавин несовместим со щелочами (Kramer, 1971), блеомицином (D'Arcy, 1983), цефалоридином (Trissel, 1980), актиномицином, олеандомицином, стрептомицином (Kramer et al., 1971), доксициклином, эритромицином, линкомицином, тетрациклином (Trissel, 1990).

1.3. Никотинамид и дегидрогеназная активность

Никотинамид — это амидный метаболит никотиновой к-ты — прекурсор коферментов дегидрогеназ (НАД⁺ и НАДФ⁺) (Gilman et al., 1985) (см. рис. 5). Соотношение НАДН/НАД⁺ является главным регуляторным механизмом ЦТК и отчасти — окислительного фосфорилирования.

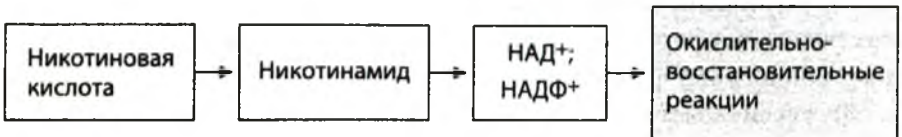


Рис. 5. Трансформация никотинамида в коферменты дегидрогеназ

Таким образом, третий компонент цитофлавина — никотинамид органически входит в концепцию противогипоксического «коктейля», компоненты которого способны усиливать действие друг друга.

Никотинамид совместим с растворами, предназначенными для парентерального питания (в течение 96 ч при температуре 2–8°C, в темноте), с растворами глюкозы (Dahl et al., 1986).

Никотинамид несовместим со щелочами (Kramer et al., 1971), снижает активность цефалоридина (Trissel, 1980) и снижает клиренс карбамазепина (Bourgeois et al., 1982), — тем более важной становится комбинация никотинамида с пуринометиком рибоксином (см. рис. 12).

1.4. Янтарная кислота

Янтарная кислота (ЯК) является естественным эндогенным субстратом клетки. В условиях гипоксии ее действие реализуется в ЦТК и окислительном фосфорилировании (см. рис. 6):

— ЯК ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат — фумарат — малат) и снижает концентрацию лактата, что очень важно при ее сочетании с рибоксином. ЯК повышает кругооборот ЦТК, следовательно, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ и ГАМК, что опять-таки важно в сочетании ЯК и рибоксина.

Если пуринергическую и ГАМК-ергическую систему рассматривать в качестве трофотропных структур ЦНС, то можно заключить, что цитофлавин образует пул двух разнодействующих неконкурентных антагонистов в отношении НМДА-ергических систем головного мозга. Добавим, что при этом рибоксин может служить источником рибозы для реализации действия никотинамида;

— увеличение количества субстрата (сукцината) позволяет осуществлять фосфорилирование белков, вследствие активации субстратом тропного ему фермента.

ЯК увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кри-

вой диссоциации оксигемоглобина вправо (Розенфельд А. Д., 1983), т. е. усиливает отдачу кислорода тканям.

Интенсивность окисления сукцината зависит от его концентрации в клетке, а также от присутствия активаторов биотрансформации ЯК (Нарциссов Р. П., 1997), т. е. от наличия предшествующих сукцинату и следующих после него биохимических субстратов. Это очень важное положение для практического применения цитофлавина в сочетании с препаратами других фармакологических групп (см. раздел 2). При низких и средних концентрациях сукцината восстанавливается пул НАД⁺, при высоких — возникает сукцинатоксидазное окисление, возрастает антиоксидантная функция системы глутатиона (Ивницкий Ю. Ю., 1998).

В условиях гипоксии экзогенно вводимый сукцинат (входящий в состав цитофлавина) может поглощаться через альтернативный метаболический путь сукцинатоксидазной системы с последующим потреблением ЯК в дыхательной цепи митохондрий.

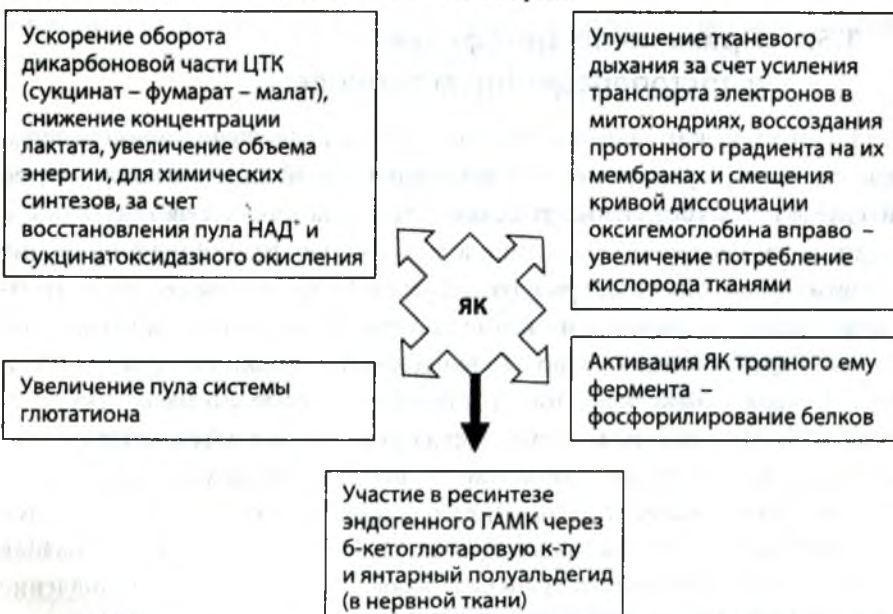


Рис. 6. Основные элементы механизма действия янтарной кислоты

Участие в ресинтезе эндогенного ГАМК через α -кетоглютаровую кислоту (α -КГ) и янтарный полуальдегид (в нервной ткани). Здесь ЯК обеспечивает кругооборот ЦТК, выход α -КГ из митохондрий, при наличии которого возможен ресинтез ГАМК. ГАМК-ергические системы относятся к трофотропным (тормозным) системам ЦНС и противодействуют эрготропным, в т. ч. тем, действие которых сопровождается эксайтотоксичностью (НМДА- и АМПА-системы). В совокупности с рибоксином и никотинамидом это свойство ЯК расширяет возможности применения цитофлавина в качестве неконкурентного антагониста НМДА-рецепторов и создает основу для его назначения в терапии не только острых состояний, но и хронических дегенеративно-дистрофических неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний, астенических и абстинентных синдромов, в основе которых лежит эксайтотоксичность.

1.5. Применение цитофлавина в постоперационном периоде

Биохимические сдвиги обмена веществ в послеоперационном периоде связаны с существенным нарушением катаболизма белков, жиров и углеводов. Субстратные реакции гликолиза очень чувствительны к недостатку кислорода, смещение в анаэробную фазу обмена приводит к снижению синтеза макроэргов, вследствие чего происходит потребление белков и жиров. Снижение концентрации белков (альбуминов) плазмы крови всегда опасно осложнениями, особенно у лежачих больных. Нельзя забывать и о том, что все ферментные комплексы, обеспечивающие протекание биохимических реакций, в т. ч. тех, которые участвуют в массопереносе питательных веществ через мембраны, также являются многокомпонентными белковыми молекулами. Не являются исключением и ГТФ-связывающие белки (Gi белки), и гексокиназная система, обеспечивающая транспорт глюкозы в клетки. Восстановление гипоальбуминемии (которая может частично отражать процесс катаболического распада белков в организме) происходит очень медленно.

Здесь введение 5 % р-ров альбумина предпочтительнее назначения аминокислотных смесей из-за возможного участия некоторых аминокислот в биотрансформации белков, способных нарушать равновесие в реологическом состоянии крови.

Экзогенно вводимая глюкоза, даже в составе реполяризующих смесей, наряду с кратковременным усилением гликолиза также может оказывать неблагоприятное действие, которое проявляется:

- повышением осмолярности плазмы крови из-за отсутствия клеточных восстановительных эквивалентов, необходимых для окисления глюкозы (т. е. неэффективность гликолиза, особенно в нейронах),
- содействием ишемическому процессу в головном мозге, из-за образования МК, стимулирующей развитие ишемии, хотя бы до уровня ПВК.

Это особенно заметно у лиц, страдающих химической зависимостью от этанола, или у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью, частыми ТИА или с нарушениями мозгового кровообращения.

Способов фармакологического управления поглощением глюкозы клетками и динамикой реакций анаэробного гликолиза на сегодня очень мало, поскольку нет фосфорилированных углеводов, способных воздействовать на скорость лимитирующих гликолиз реакций (см. ниже). Остаются два пути:

- «вталкивать» глюкозу в клетки по концентрационному (и гемодинамическому) градиентам, обеспечивая при этом минимально возможный вторично активный транспорт ионами натрия и инсулином (смеси глюкоза + калий + инсулин; глюкоза + натрий + инсулин). Опасность такого пути известна — прирост осмолярности плазмы крови, гипергликемия, глюкозурия¹;
- «растормаживать» гликолиз «на выходе» при увеличении нагрузки экзогенно вводимой глюкозой, избегая повышения концентрации

¹ Каждые 50 г глюкозы повышают осмолярность на 278 мосм; осмолярность снижается при смешивании 5 % р-ров глюкозы с р-рами Рингера и 1,5 % содой.

МК в клетках. Как только растормаживается гликолиз, сразу же увеличивается концентрация АТФ (по данным Clark (1994), на 5%).

Таким образом, определяется позиция действий: при использовании глюкозы обеспечивать карбоксилирование ПВК и стимулировать переход ПВК–ЩУК (т. е. «вход» в ЦТК) с целью растормаживания гликолиза.

Элементы такого воздействия частично достигаются путем применения комбинаций лекарственных веществ, например глюкоза + инсулин + рибоксин² + никотинамид + тиамин + калий, что используют в клинической практике путем последовательного введения перечисленных веществ, или построения различных комбинаций из них.

Цитофлавин усиливает скорость анаэробного гликолиза за счет действия рибоксина, входящего в его состав, при этом обеспечивает поставку готового НАД⁺, за счет второго компонента цитофлавина — никотинамида. Для того чтобы полноценно заработал флавиновый фермент (рибофлавин), эволюционно расположенный «ниже этажом», крайне важно активировать процесс карбоксилирования ПВК, иными словами, «раскрыть» гликолиз «на выходе» (см. рис. 7).

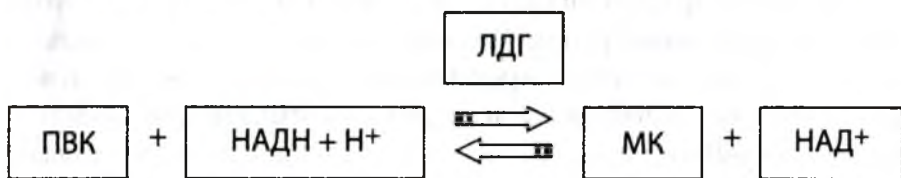


Рис. 7. Каталитический переход ПВК в МК и наоборот

ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПВК — пировиноградная к-та; МК — молочная к-та; НАД⁺ и НАДН — коферменты дегидрогеназы (ЛДГ)

Это означает, что в составе терапии больным следует назначать тиамин и липоевую кислоту, входящие в состав пируватдекарбоксилазы. Иными словами, оба перечисленных препарата способны увеличивать метаболическую активность цитофлавина, а на системном уровне усиливать его «пробуждающее» действие.

² Впервые предложен в Японии под названием инозин-Ф.

На наш взгляд, имеет значение последовательность введения цитофлавина, глюкозы и тиамина. Вот почему:

- для эффективного поглощения глюкозы необходим полноценно работающий фермент гексокиназа, активность которого при гипоксии резко снижена (Siegel, 1994), проведение оксигенации больного может сопровождаться увеличением активности гексокиназы, однако для ресинтеза фермента требуются время и возможности, при этом возникает опасность усиления оксидативного стресса, если по какой-то причине ригидность гексокиназы не будет преодолена;
- активность гексокиназной системы также блокируется глюкозо-6-фосфатом (Г-6-Ф) (и АДФ), следующим после окисления глюкозы продуктом (Clarck, 1994). Его образование является ключевой реакцией гликолиза³. Чем больше концентрация Г-6-Ф, тем ниже активность гексокиназы, и, наоборот, чем в большей степени утилизируется Г-6-Ф, тем более активной является гексокиназа. Следовательно, утилизируя Г-6-Ф в реакциях гликолиза, например ионами калия, рибоксином, рибофлавином (цитофлавин повышает активность Г-6-Ф-дегидрогеназы) или препаратами, действие которых реализуется через цАМФ (Siegel, 1994), можно активировать гексокиназу.

В экспериментальной работе В. В. Дунаева с соавт. (1989) было показано, что рибоксин настолько активизирует гликолиз, что вызывает дефицит глюкозы в сердечной мышце и прирост МК. При этом автор указывает на параллельное усиление синтетических процессов (белка) как в нормальном, так и в ишемизированном миокарде. Для практической работы это означает, что растворителем (носителем) цитофлавина должны быть растворы глюкозы, а по мере стабилизации гликолиза и стабилизации состояния больного длительность введения цитофлавина (а возможно, и дозы препарата) можно увеличивать, по крайней мере, при лечении

³ Глюкозо-6-фосфат может трансформироваться в гликоген, утилизироваться в цикле Варбуга, поглощаться в ходе гликолиза. Таким образом, Г-6-Ф — важнейший субстрат анаэробного гликолиза.

абстинентного синдрома и ЧМТ, сведения о которых мы рассмотрим ниже. Мы считаем, что цитофлавин следует назначать в насыщающих и поддерживающих дозах, — такой режим введения препарата в наибольшей степени соответствует сущности его метаболотропного действия.

Скорость окисления глюкозы достаточно велика. У здорового человека 70–80 % вводимой глюкозы «входит» в ЦТК в течение 10–30 мин, причем первые концентрации CO_2 в результате окислительного фосфорилирования образуются через 5–10 мин после введения глюкозы (Clark, 1994). У пациента с гипоксией этот процесс нарушен. Применительно к рассуждениям о последовательности введения препаратов, можно предположить, что регидратация и восполнение концентрации тиамин, вероятно, должны предшествовать назначению цитофлавина, однако необходимы дополнительные наблюдения в каждой конкретной клинической ситуации, особенно при ЧМТ и ААС.

Есть еще одна важная компонента, необходимая для реализации действия цитофлавина, — содержание $\text{pCO}_{2\text{арт}}$. При гипокапнии карбоксилирование ПВК замедляется, вследствие чего может происходить сдвиг реакции ПВК–МК в сторону образования последней (см. рис. 7). На сегодня неизвестно, в какой мере цитофлавин взаимодействует с бикарбонатом. Ясно одно: для оптимизации действия цитофлавина необходимы оксигенация (подача увлажненной воздушно-кислородной смеси), контроль бронхиального дренажа, контроль газовых и метаболических компонентов КОС, а для нейтрализации ацидоза — изолированное от введения цитофлавина назначение NaHCO_3 .

При гипергликемических реакциях, особенно тех, которые вызваны в печени и мышцах стрессогенным воздействием (например, оперативное вмешательство, травма, ожог), попытки снизить катехоламинергическую гипергликемию прямыми конкурентными антагонистами бета-рецепторов издавна применялись при проведении анестезиологического пособия (Viebuuk, 1973). Здесь назначение цитофлавина может сыграть роль сахар-понижающего препарата, а для обеспечения головного мозга глюкозой в этом случае можно использовать 5 % р-ры глюкозы в комбинациях с 1,5 % р-рами NaHCO_3 .

1.6. Применение цитофлавина при остром ишемическом инсульте

Погибшие клетки не восстановить, основная драма разыгрывается в зоне ишемической пенумбры. Не вдаваясь в подробности патохимических реакций, протекающих в этой зоне, отметим основные из них:

- активация НМДА-рецепторов и нейротропный сдвиг в сторону эрготропных систем, реципрокное торможение трофотропных систем (эксайтотоксичность),
- оксидативный стресс и ПОЛ биологических мембран нейронов и глии,
- воспалительная цитокиновая реакция,
- прогрессирующий апоптоз.

Цель терапии (цит. по А. И. Федину с соавт. (1999)):

- стабилизация метаболизма, поддержание оксигенации, энергокоррекция,
- нормализация микроциркуляции, поддержание перфузии,
- нейромедиаторная поддержка.

Несмотря на существенный прогресс в понимании патохимии ишемического процесса, рычаги управления им весьма ограничены. Частично этого достигают гемодилюцией, тромболизисом и попыткой воздействия на «ишемические каскады» (эксайтотоксичность, ПОЛ, воспаление, апоптоз).

В настоящее время антагонистов НМДА-рецепторов, утвержденных для клинического применения, нет. Любелюзол, аптиганел и ремачемид находятся на различных этапах третьей фазы клинических испытаний (см. рис. 8). Специально разработанные для лечения ишемии ЦНС, вызванной травмой и инсультом, антиоксиданты — лазароиды (новые вещества, производные метилпреднизолона, такие как U-74006F, U-74006E, U-74500A в дозах от 1,6 до 160 мг/кг 48 ч, но лишенные его глюкокортикоидной активности) проходят экспериментальную оценку (Anderson et al., 1988). О центральнодействующих блокаторах каналов кальция не имеется достоверных сведений. Перспективные (с нашей точки зрения) холиномиметики (глиатилин, ривастигмин, цитихолин) также не изучены

<p>1. Гемодилюция и тромболизис Трифлюзал: 600 мг/сутки за 3 ч (Sanchez de Miguel et al., 1998) Трентал (данных о двойных слепых, п/к исследованиях, при ИИ нет) Ревипарин (Bath et al., 2000) Альтемплаза, Саруплаза (исследование PROACT) trial (del Zoppo et al., 1998). ABCIXIMAB IN ISCHEMIC Абсиксимаб (блокатор гликопротеиновых 2-И и 3-А рецепторов) название исследования STROKE INVESTIGATORS по 0,25 мг/кг/сутки Анкрод (название исследования The Stroke Treatment with Ancrod Trial /STAT (Sherman et al., 2000). Аргатробан (ингибитор образования тромбина) (Kobayashi & Tazaki, 1997) (данных о двойных слепых, п/к исследованиях, при ИИ нет)</p>	
<p>2. Центральноедействующие блокаторы каналов кальция Зиконтид (McGuire et al., 1996, третья фаза клинических испытаний) Нимодипин (данных о двойных слепых, п/к исследованиях, при ИИ нет)</p>	
<p>3. Поглотители радикалов и стимуляторы АОС Лазароиды (исследование ACUTE STROKE /RANTTAS прекращено в 3-й фазе), Anap, 2000 Токоферола ацетат (данных о двойных слепых, п/к исследованиях, при ИИ нет)</p>	
<p>4. Блокаторы НМДА-рецепторов ЦНС Ремацемид (Palmer et al., 1995) Аптиганел (Grosset et al., 1995) Любелюзол (Hacke et al., 1998)</p>	<p>} Проходят клинические испытания</p>
<p>5. Холиномиметики, предшественники синтеза трофинов, глициномиметики Глиатилин 1–2 г/сутки (данных о двойных слепых исследованиях нет) Цитихолин 1–2 г/сутки (Tazaki et al., 1988; Garcia-Mas et al., 1992; Gelenberg et al., 1989; Dinsdale et al., 1983; de la Morena, 1991) [не были определены «end-points»] Глицин 0,5–1 г/сутки (Гусев, 2000) Ривастигмин 1–2 мг/сутки (Micromedex, 2004) Семакс Актовегин</p>	<p>} (данных о двойных слепых, п/к исследованиях, при ИИ нет)</p>
<p>6. Ноотропы, производные цГАМК (оксирацетам, анрицетам, этирацетам, прамицетам, тамитинол, пирацетам) – эффект сомнительный (Nicholson, 1990; Klawans, 1986) (данных о двойных слепых, п/к исследованиях, при ИИ нет)</p>	
<p>Снижают лактат-ацидоз в нейронах? Улучшают мозговой кровоток? Уменьшают зону инсульта? Улучшают неврологическую симптоматику? Снижают летальность?</p>	<p>?</p>

Рис. 8. Доказательное лечение ишемического инсульта, данные двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований (цит. из различных источников)

в двойных слепых исследованиях, либо исследованы с нарушением протокола (например, цитихолин, см. рис. 8). Есть спекулятивные сведения о глицине⁴, актовегине, ноотропах, пептидах (семаксе) и других веществах, **ОДНАКО ЭТИ СВЕДЕНИЯ БЕЗДОКАЗАТЕЛЬНЫ С СОВРЕМЕННЫХ ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ** (рис. 8). Возможно, поэтому на сегодня, по данным Micromedex, Inc (2005), в лечении ишемического инсульта используется более 15 различных групп лекарственных веществ.

Отдельно подчеркнем, что исследование цитофлавина при остром ишемическом инсульте было выполнено с позиций доказательной медицины:

Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование)

А. И. Федин, С. А. Румянцева, М. А. Пирадов, А. А. Скоромец и др.
РГМУ (Москва), МГКБ № 15 (Москва), НИИ Неврологии РАМН (Москва),
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, МГКБ № 61 (Москва), СПбГМА им. И.И. Мечникова,
Саратовский ГМУ, Пензенский ГУИВ, GIUV MO РФ (Москва)
Журнал «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова», СПб., 2005, № 1. С. 13–20.

На наш взгляд, при ишемическом инсульте цитофлавин выполняет роль:

- неконкурентного антагониста НМДА рецепторов;
- усиливает функцию трофотропных систем головного мозга;
- стимулирует гликолиз, растормаживая его на «выходе»;
- и, далее, обеспечивает протекание взаимосвязанных метаболических реакций в ЦТК, поставляя НАД⁺, ФАД и сукцинат, способствуя утилизации последнего в дикарбоновой части цикла Кребса (см. рис. 1).

Первое положение, о неконкурентном антагонизме цитофлавина по отношению к НМДА-рецепторам, ставит этот препарат в совершенно

⁴ Добавим, что глицин и фенциклидин являются «аллостерическими усилителями» активности НМДА-рецепторов, а ионы магния и цинка ограничивают активность этих рецепторов.

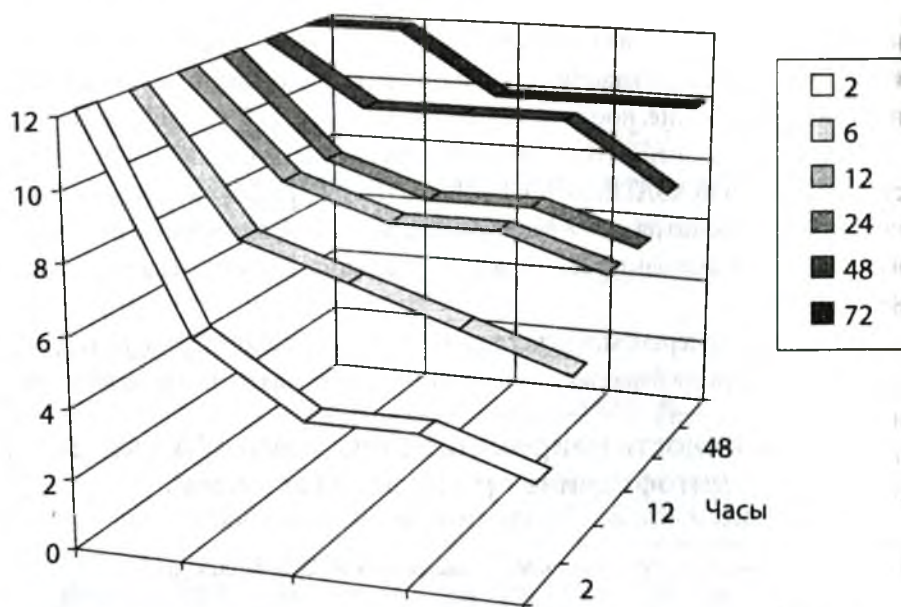


Рис. 9. Динамика регресса неврологической симптоматики у больных с острым ишемическим инсультом, в зависимости от сроков назначения цитофлавина (данные двойных, слепых, плацебо-контролируемых исследований (цит. по Федину с соавт., 2003)

особое положение среди нейротропных средств, предназначенных для лечения ишемического инсульта. Еще раз подчеркнем, — конкурентных антагонистов НМДА-рецепторов на сегодня нет, вместе с тем ограничивать их активность необходимо, поэтому остается один путь — блокировать НМДА-рецепторы неконкурентным путем. Концепция неконкурентного антагонизма была выдвинута и подтверждена в практике клинической токсикологии (Афанасьев В. В., 1994). Она укладывается в теорию аутокоидоза (Наточин Ю. В., 2001), и, если рассматривать ишемический инсульт как аутокоидоз, протекающий с дефицитом трофотропных систем, можно четко видеть место цитофлавина в современной терапии ТИА, ишемического инсульта и других форм нарушений мозгового кровообращения. «Нейротропная поддержка» в лечении ишемического инсульта по Федину с соавт. (1999) есть не что иное, как неконкурентная ГАМК- и пури-

нергическая блокада НМДА, усиленная метаболотропными эффектами янтарной кислоты, антигипоксическим и антиоксидантным действием никотинамида и рибофлавина⁵.

На сегодня трудно сказать, в какой мере цитофлавин оказывает действие на адгезивные реакции в ишемической зоне инсульта, для этого необходимы специальные исследования, однако, по данным А. И. Федина с соавт. (2003), летальность при назначении цитофлавина составила 8%, в то время как в группе плацебо — 12%. Авторы пользовались современными шкалами и стандартизованной оценкой действия препарата и установили, что раннее назначение цитофлавина является очень важным при ишемическом инсульте и сопровождается активацией сознания больных, снижением частоты вторичного стволового синдрома и существенным регрессом очаговых симптомов (см. рис. 9).

Цитофлавин вводят в растворе глюкозы, в составе комплексной терапии (инфузионная программа, средства, улучшающие реологию крови, противоотечные средства и т. д.).

1.7. Применение цитофлавина при алкогольном абстинентном синдроме (ААС)

Сущностью действия препарата при этом состоянии также является избыток возбуждающей нейротрансмиссии в ЦНС и дефицит тормозных эквивалентов. Задача лечения — устранить нейротрансмиттерный аутокоидоз («избыток») и стимулировать трофотропные системы их агонистами.

Заметим, что изолированное назначение рибоксина в насыщающей дозе 10 мг/кг м.т. и поддерживающей дозе 1–5 мг/кг м.т. способно оказывать седативное действие. В его основе лежит неконкурентный антагонизм препарата по отношению к НМДА-рецепторам, активированным при ААС (Tabakoff, 1995). Более того, рибоксин может служить неконкурентным антагонистом по отношению к другим эрготропным рецепторам,

⁵ Добавим, что последние два препарата давно используются в сочетанном лечении ААС в США под названием «banana-bag» (см. раздел 1.7).

например ДА-2, и вызвать редукцию экстрапирамидного синдрома при действии нейролептиков (Afanasiev V., 1996). Тяжесть ААС проявляется выраженностью адренергического синдрома, по которой, собственно, и классифицируют этот процесс (повышение АДдиаст). При ААС глюкоза в качестве растворителя должна быть использована обязательно, однако не следует забывать, что перед введением глюкозы любой концентрации больным с ААС необходимо одновременно (или предварительно) назначать тиамин, в дозе не менее 100 мг (Афанасьев В. В., 2002).

Отметим, что цитофлавин снижает интенсивность клинических проявлений интоксикации этанолом.

Цитофлавин назначают в ранней фазе ААС, на всем протяжении лечения (5–7 дней). Препарат вводят внутривенно капельно из расчета ED_{50} (0,1–0,2 мл/кг массы тела). При развитии возбуждения применяют бензодиазепины и натрия оксibuтират ($ED_{50} = 100$ мг/кг м. т.), фармакологическое действие которых ко-эргично действию компонента цитофлавина рибоксину.

1.8. Применение цитофлавина при ЧМТ

В зоне травматической пелюбры развиваются ишемические каскады, аналогичные тем, которые имеют место при ишемическом инсульте, причем патохимические особенности этого развития крайне незначительны (Kendel et al., 2004) (см. рис. 10).

В исследовании А. Д. Цивинского (2004) было показано отчетливое лечебное действие цитофлавина при ЧМТ легкой и средней степени, которое заключалось в снижении продолжительности комы, времени пребывания больных в ОРИТ (в 1,8 раза). Препарат увеличивал потребление кислорода тканями (на 45%), оказывал положительное действие на показатели гемодинамики, функции легких и когнитивные функции головного мозга.

При ЧМТ цитофлавин вводят в составе интенсивной терапии из расчета 0,15 мл/кг два раза в сутки, растворителем цитофлавина являются 5% растворы глюкозы. Курс лечения составляет 7–10 дней, в течение которого необходимо контролировать уровень глюкозы плазмы крови.



Рис. 10. Последовательность возникновения патохимических реакций при отеке ГМ (цит. по: U. Dirnagl, Trends in Neurosci, 1999, в модификации А. В. Афанасьева (2005)). Стрелка указывает снижение перфузионного давления в ГМ, ось ординат — сравнительная степень повреждения нервных клеток патологическими процессами

1.9. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии

При отравлении синаптотропными средствами центрального действия цитофлавин также оказывает положительное влияние: сокращает длительность комы, снижает частоту развития отека головного мозга, что сопровождается снижением летальности в этой группе больных (Ливанов Г. А. с соавт. 2004). Добавим к этому, что действие цитофлавина проявляется при длительном времени экспозиции яда. Препарат вводят из расчета 10–20 мл в/в капельно, в 5% (10%) растворах глюкозы дважды в сутки. У большинства нейротропных ядов имеются большие периоды полувыведения ($T_{0,5}$), поэтому длительность курса лечения цитофлавином соотносят с $T_{0,5}$ яда, обычно он не превышает длительности токсикогенной фазы отравления.

2. Комбинации цитофлавина с препаратами других фармакологических групп

2.1. Комбинации с растворами глюкозы

Совместное введение растворов глюкозы с цитофлавином или их применение в качестве растворителей этого препарата обусловлено механизмом действия компонентов цитофлавина, в частности интенсификацией и растормаживанием гликолиза «на выходе». При отсутствии экзогенно вводимой глюкозы возникает вероятность развития гипогликемии, особенно при успешной активации гликолиза, потребления ПВК (комбинация с тимамином) и стимулирования челночных механизмов утилизации промежуточных метаболитов гликолиза.

Особенно важно контролировать уровень глюкозы при назначении цитофлавина больным диабетом, пациентам, находившимся на диете до назначения цитофлавина, лицам, принимающим гипогликемизирующие средства (в. т. β -адреноблокаторы, глибурид, каптоприл, карведиол и др.), а также токсикологическим больным с отравлениями гипогликемизирующими средствами (алкоголь, парацетамол, хлопротиксен и др.).

Присутствие глюкозы стабилизирует интенсивность гликолиза, повышает аффинность рибоксина к пуринергическим рецепторам, таким образом увеличивает силу действия цитофлавина в целом.

Для планирования инфузионной программы отметим один существенный клинический момент: глюкоза входит в клетки путем воротного механизма, контроль которого осуществляется ионами натрия. Это означает, что в состав растворителя при назначении цитофлавина помимо глюкозы целесообразно включать некоторое количество этих ионов. Последнее особенно важно при назначении гипертонических (10%) растворов, в условиях, когда активный транспорт глюкозы гексокиназ-

ной системой неосуществим (например, при острой интоксикации этанолом и другими алкоголями, ААС и т. д.).

2.2. Комбинации с панангином

Ионы калия участвуют в гликолизе непосредственно, стимулируя активность его ферментов (Г-6-Ф-дегидрогеназы и др.), что сопровождается интенсификацией гликолиза. Таким образом, сочетание панангина, глюкозы и цитофлавина является синергидной комбинацией.

2.3. Комбинации с бета-адреноблокаторами

Особенность действия бета-адреноблокаторов заключается в развитии отрицательного хроно-инотропного, гипогликемического и антигипертензивного действия, в основном за счет снижения сердечного выброса (ОПС бета-блокаторы повышают). Возможна суммация по всем трем видам действий. Имеет большое значение длительность действия бета-блокатора и другие показатели кинетики. Согласно правилам сочетанного действия лекарств — дозу бета-блокатора при проведении лечения цитофлавином мы рекомендуем снижать, а цитофлавин вводить медленно не более 30 капель/мин. При быстром введении комбинации может возникать затрудненное дыхание.

2.4. Комбинации с альфа-адреноблокаторами

Альфа-адреноблокаторы, наоборот, способствуют повышению уровня глюкозы в крови, при этом они также снижают АД, в основном за счет снижения ОПС. При действии селективных препаратов (индорамина) сердечный выброс может увеличиваться. Таким образом возникает возможность суммации эффектов с цитофлавином по этому вектору. Такой путь дает возможность снижать дозы селективных α -адреноблокаторов (сермиона), тем самым не выходя за пределы их селективности (по ЧСС, например).

2.5. Комбинации с холиномиметиками

Действие мускариновых холиномиметиков, так же как и аденозинимиметиков, реализуется через G_i белки. Более того, синтез ацетилхолина имеет биохимическую взаимосвязь с гликолизом, в участке образования АцКоЭА. Системные эффекты предшественников синтеза ацетилхолина (например, глиатилина) хорошо известны, таким образом, комбинацию цитофлавина с глиатилином можно считать ко-эргичной. Однако, важно помнить, что эффект суммации особенно у первично поступившего больного, может возникать в различных функциональных системах, не только в ЦНС, мочеполовой системе, но и в системе легких, воздействуя на экспираторное закрытие верхних дыхательных путей. В таких случаях больные могут испытывать «стеснение» дыхания, особенно те из них, у которых была исходно высокой катехоламинемия. В этих случаях вначале назначают глиатилин и при снижении его C_{\max} в программу вводят цитофлавин из расчета не более 20–30 капель в минуту (см. рис. 11).

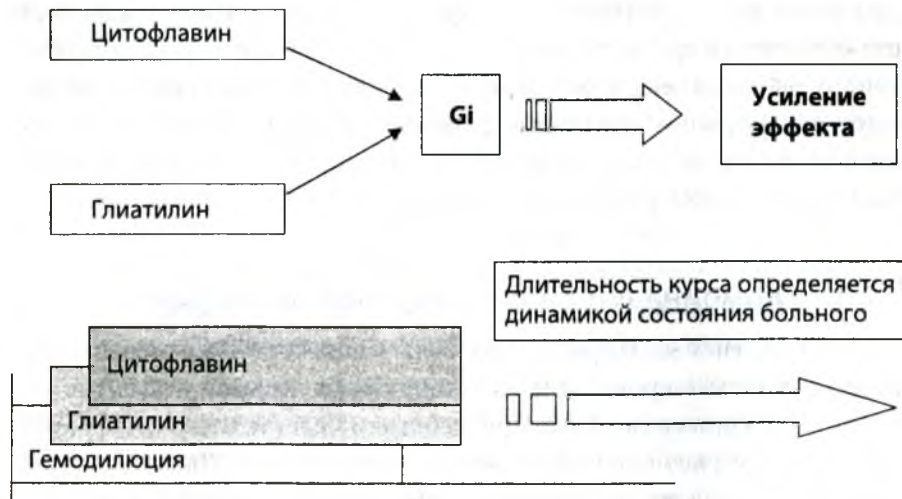


Рис. 11. Пример комбинации цитофлавина и глиатилина, где G_i — ингибиторный белок ГТФ рецептора

2.6. Комбинации с аденозинотропными препаратами

Фармакологические антагонисты аденозиновых рецепторов представлены на рис 12.

АГОНИСТЫ	АНТАГОНИСТЫ
Блокаторы обратного захвата Папаверин, флюмазенил, бензодиазепины, карбамазепин	А-1 аденозиноблокаторы Эуфиллин, кофеин, карбамазепин
Блокаторы аденозиндеаминазы Дипиридамол	А-2 аденозиноблокаторы Эуфиллин, кофеин
Аденозиномиметики Рибоксин	

Рис. 12. Аденозинотропные средства

Из рис. 12. следует, что агонисты пуринергических рецепторов способны усиливать действие цитофлавина, в то время как антагонисты — ослаблять.

3. Заключение

На рис. 13 представлены показания к назначению цитофлавина, определенные для препарата настоящим моментом. На наш взгляд, накопление сведений о положительных свойствах этого препарата, расширит показания к его назначению в ближайшем будущем.

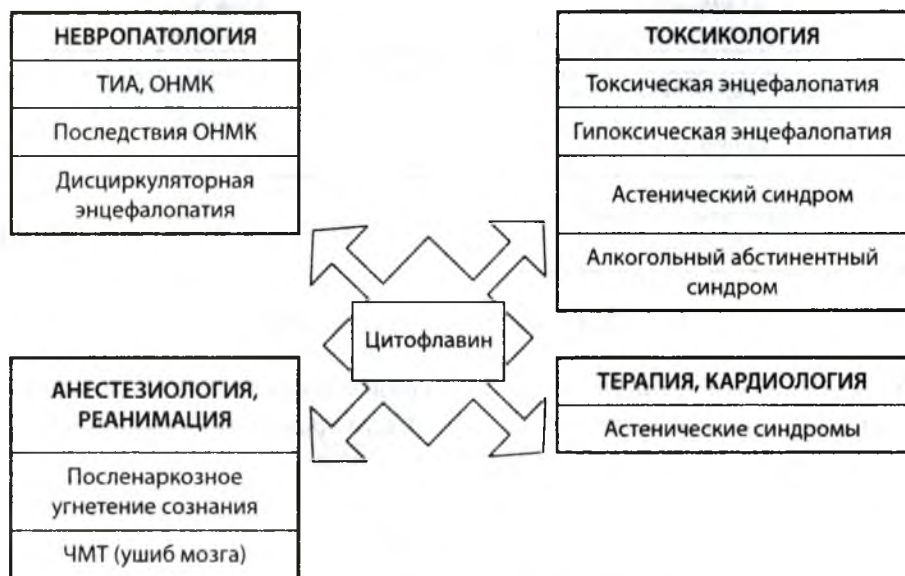


Рис. 13. Показания к назначению цитофлавина

4. Список основной литературы

1. Дунаев В. В., Тишкин В. С., Евдокимов Е. И. К механизму действия рибоксина. Фарм и Токс, 1989. С. 52, 56–58.
2. Ивницкий Ю. Ю., Головкин А. И., Софронов Г. А. Янтарная к-та в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. СПб.: Лань, 1998. 82 с.
3. Маркова И. В., Афанасьев В. В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика. Т. 1. 329 с.
4. Нарциссов Р. П., Петричук С. В., Духова З. Н. Цитохимическая экспертиза качества жизни — вчера, сегодня, завтра // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. Пушино, 1997. С. 155–165.
5. Розенфельд А. Д. Регуляция сукцинатом вклада митохондрий в поддержание рН при АТФ-азных нагрузках. Авт. дисс. канд., 1983, 21 с.
6. Федин А. И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга // Материалы науч.-практ. конф. «Лечение ишемии мозга». М., 2001. С. 5–23.
7. Цивинский А. Д. Влияние препаратов антиоксидантного типа действия на течение ЧМТ, полученной на фоне интоксикации этанолом. Дисс. канд. мед. наук, СПб., 2004. С. 22–26.
8. Afanseiv V., Afonin N., Lukin V. (platform). Non-competitive antagonism of Riboxin in Galoperidol toxicity. European Congress of PCC and Clinical Toxicologists. Zurich, 1996. P. 65–66.
9. Anderson D. K., Braughler J. M. et al. Effects of treatment with U-74006F on neurological outcome following experimental spinal cord injury. J. Neurosurg. 1988. № 69. P. 562–567.
10. Biebuyk J. F. Anesthesia and hepatic metabolism. Anesthesiology, 1973. № 39. P. 188–198.
11. Clarck D., Sokoloff L. Curculation of energy metabolism in brain. In Basic Neurochemistry (molecular, cellular an medical aspects), 5th ed, Copyright 1994, Raven Press, NY. P. 645–681.

12. *Kalkan S., Aygoren O., Akgun A.*, Do adenosine receptors play a role in amithriptyline-induced CV toxicity in rats? *J. Toxicol. Clin. Toxcol.*, 2004. № 42(7). P. 945–954.

13. *Kendell E., Swartz J., Jessel T.* (ed). *Principles of Neural Sciences*. Appleton and Lange 2000. 1134 p.

14. *Pentel P., Wanankul W., Scarlett W.*, NO contributes to deziperamine — induced hypotension in rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996. № 15. P. 320–328.

15. *Sahuquillo J., Poca M. A., Amoros S.* Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe injury. *Curr. Pharm. des.* 2001. № 7 (15). P. 1475–1503.

16. *Siegel G., Agranoff B., Albers R.* *Basic Neurochemistry (molecular, cellular and medical aspects)*, 5th ed, Copyright 1994, Raven Press, NY. 1080 p.

17. *Tabakoff B., Hoffman P.*, ETOH effect towards neurotransmittary systems. Colorado, 1995. Sillabus.