

© А.В.Смирнов, О.Б.Нестерова, Р.В.Голубев, 2014
УДК 612.8.015

А.В. Смирнов¹, О.Б. Нестерова¹, Р.В. Голубев¹

ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине

A. V. Smirnov, O. B. Nesterova, R. V. Golubev

SUCCINIC ACID AND ITS APPLICATION IN MEDICINE. Part II. Application of succinic acid in medicine

¹Кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены данные о применении препаратов янтарной кислоты в различных областях современной медицины.

Ключевые слова: янтарная кислота, сукцинатсодержащие препараты.

ABSTRACT

The review presents data on the use of succinate-containing drugs in various fields of modern medicine

Key words: succinic acid, succinate-containing drugs

Применение препаратов янтарной кислоты в кардиологии

История применения янтарной кислоты (ЯК) в качестве лекарственного препарата насчитывает уже несколько десятилетий. В СССР использовать препараты ЯК в клинической практике начали с 1972 г., когда было получено временное разрешение Фармакологического комитета Минздрава СССР на лечебное применение ЯК [1]. В настоящее время препараты, содержащие сукцинат, существуют и применяются как в пероральной, так и в парентеральной формах (таблица).

Области применения препаратов ЯК весьма разнообразны и включают кардиологию, неврологию, эндокринологию, токсикологию и наркологию, инфекционные болезни, педиатрию, восстановительную медицину. Достаточно успешно используют эти препараты в хирургии, пульмонологии, гематологии, дерматологии, акушерстве и гинекологии. Такое многообразие областей применения ЯК обусловлено непосредственным участием сукцината в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Предпосылкой использования препаратов ЯК в кардиологии послужила, в первую очередь,

способность сукцината поддерживать энергосинтезирующую способность клеток в условиях гипоксии. Исходя из ключевой роли атеросклероза в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее радикальным методом лечения является восстановление нарушенного кровоснабжения. Однако у многих пациентов, в том числе у получающих заместительную почечную терапию, возможности хирургической реконструкции часто ограничены в силу наличия тяжелой сопутствующей патологии. Это обуславливает необходимость поиска других подходов в комплексном лечении поражений сердечно-сосудистой системы, например, оптимизацию использования кислорода клетками с помощью препаратов, действующих на внутриклеточный метаболизм и обладающих цитопротективными свойствами, т.е. способностью повышать энергосинтезирующую и энергосберегающую функцию клеток без изменения коронарной и системной гемодинамики [2–4].

В физиологических условиях основными субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты, обеспечивающие от 60 до 80% синтеза АТФ, и глюкоза (20–40% синтеза АТФ) [5, 6]. Глюкоза вначале подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого, около 10% от общего, количества АТФ, а также пирувата, который поступает в митохондрии, где

Голубев Р.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812) 234-57-36, e-mail: rgolubev@pochta.ru

Препараты янтарной кислоты, доступные в Российской Федерации

Коммерческое название препарата	Действующее вещество	Форма выпуска
«Мексикор»/«Мексидол»/ «Мексиприм»/«Медомекси»/ «Мексифин»/«Нейрокс»	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Капсулы 50, 100, 125 мг 5% раствор в ампулах по 2 и 5 мл
«Реамберин» «Ремаксол»	Меглумина натрия сукцинат На 1 л раствора: Янтарная кислота 5,28 г Меглумин 8,725 г Рибоксин 2 г Метионин 0,75 г Никотинамид 0,25 г	1,5% раствор во флаконах 100–500 мл Раствор во флаконах 200 и 400 мл
«Цитофлавин»/«Церебронорм»	Янтарная кислота 300 мг Рибоксин 50 мг Никотинамид 25 мг Рибофлавин 5 мг	Таблетки Ампулы 10 мл
«Лимонтар»	Янтарная кислота 200 мг Лимонной кислоты моногидрат 50 мг	Таблетки
«Когитум» (Франция)	Ацетиламиноянтарная кислота	Ампулы 250 мг – 10 мл для приема внутри
«Янтарная кислота», «Янтавит» и др. (относятся к группе БАД)	Янтарная кислота (Глюкоза)	Таблетки 500 и 100 мг
«Митомин», «Янтарит» и др. (относят- ся к группе БАД)	Янтарная кислота 100 мг Аскорбиновая кислота 50 мг (Глюкоза)	Таблетки
«Энерлит» (относится к группе БАД)	Сукцинат аммония 200 и 250 мг	Капсулы, таблетки

происходит его окислительное декарбоксилирование с образованием ацетил-КоА. Свободные жирные кислоты, поступая в цитоплазму кардиомиоцита, превращаются в ацилкоэнзим А, который затем подвергается бета-окислению в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Образующийся в ходе метаболизма глюкозы и жирных кислот ацетил-КоА поступает в цикл Кребса.

Необходимо особо подчеркнуть, что при окислении глюкозы на синтез одной молекулы АТФ расходуется на 35–40% меньше кислорода, чем при окислении жирных кислот (ЖК), не только за счет метаболических особенностей процесса окисления глюкозы, но и за счет отсутствия необходимости активного транспорта жирных кислот в митохондрии, при котором происходит потребление АТФ. В клетках ишемизированного миокарда тормозится процесс окисления глюкозы с одновременным повышением использования ЖК [7]. Увеличение утилизации свободных жирных кислот ведет к повышенному потреблению кислорода. В дальнейшем, при усугублении ишемии, блокируется и бета-окисление ЖК, а затем и анаэробный гликолиз, что приводит к исчерпанию ресурсов для энергообразования [7]. Такой дисбаланс, а также повышенная концентрация ЖК в ишемизированной зоне являются важными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [5, 7].

Таким образом, наиболее эффективным путем энергообразования в условиях нормального снабжения миокарда кислородом является утилизация свободных жирных кислот, а в условиях ишемии миокарда предпочтительным является окисление глюкозы, так как этот путь позволяет расходовать кислород более экономно [5, 6, 8]. В лечебной практике широко используют препараты, блокирующие бета-окисление ЖК (p-FOX-ингибиторы) и переключаяющие метаболизм кардиомиоцитов на окисление глюкозы. Известным представителем этой группы препаратов является триметазидин (предуктал). Триметазидин тормозит бета-окисление жирных кислот в митохондриях, блокируя последнюю реакцию процесса окисления жирных кислот (фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу) [5, 9, 10], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления ЖК.

Наибольшее количество заслуживающих внимания данных о применении в кардиологии препаратов ЖК относится к препарату этилметилгидроксипиридина сукцинат (коммерческие названия «Мексидол», «Мексикор», «Мексиприм» и др.), представляющему собой комплексное соединение сукцината с эмоксипином, производным

3-оксипиридина. Эмоксипин, как и сукцинат, обладает отчетливой антиоксидантной активностью, однако принципиальное значение в данном случае имеет способность 3-оксипиридинов изменять физико-химические свойства клеточных мембран (уменьшать вязкость и увеличивать текучесть мембраны), активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза) и модифицировать тем самым транспортную и метаболическую функцию мембран [11]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в растворах диссоциирует на основание (2-этил-6-метил-3-оксипиридин) и янтарную кислоту. Основание активно депонируется в биологических мембранах, увеличивая их проницаемость для сукцината и улучшая его доступность к ферментам дыхательной цепи [12,13]. В эксперименте экспозиция изолированных митохондрий гепатоцитов крыс в растворе сукцината этилметилгидроксипиридина приводила к существенно большему приросту параметров эндогенного дыхания митохондрий, чем при изолированном применении 3-оксипиридина, и незначительно большему, чем при использовании только сукцината [14]. При добавлении конкурентного ингибитора сукцинатдегидрогеназы – малоната – скорость эндогенного дыхания митохондрий снижалась примерно в 3 раза, при этом как сукцинат, так и мексидол переставали ее стимулировать, что свидетельствует о том, что стимуляция дыхания митохондрий обусловлена активацией сукцинатоксидантного пути окисления [14].

Активация сукцинатдегидрогеназного пути стимулирует прямое окисление глюкозы. Клеточный метаболизм, таким образом, переключается с преимущественного окисления ЖК на окисление глюкозы. При этом, в отличие от триметазидина, который блокирует бета-окисление ЖК как в условиях гипоксии, так и при восстановлении коронарного кровотока, сукцинатсодержащие препараты при улучшении оксигенации миокарда не препятствуют окислению ЖК на фоне полного использования глюкозы в энергетической цепи. Вместе с тем, мексидол, повышая уровень восстановленных нуклеотидов, способствует сохранению уровня эндогенных антиоксидантов и усиливает антиоксидантную защиту клетки [7].

У больных с нестабильной стенокардией при применении мексикора в составе комплексной терапии происходило быстрое снижение концентрации первичных (диеновые конъюгаты, ДК) и вторичных (малоновый диальдегид, МДА) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), начиная с 3-х суток введения препарата (на 31,2 и

24,9% соответственно). К 5-м суткам содержание продуктов ПОЛ снизилось на 53,1 и 49,8%, к 10-м суткам – на 71,0 и 65,5% соответственно ($p < 0,05$). В группе сравнения (в отсутствие «Мексикора») содержание ДК и МДА начинало снижаться с 7-го дня наблюдения (на 33,1 и 24,3%), и к 10-м суткам снижение составило только 42,3 и 38,6% соответственно [15].

В острых экспериментах на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс показано, что внутривенная инфузия «Мексикора» в дозе 50 мг/кг перед началом ишемии достоверно уменьшает размер инфаркта и уровень тропонина I, а также снижает частоту возникновения реперфузионной фибрилляции желудочков [16]. Аналогичные данные получены и зарубежными исследователями: применение сукцината при реперфузии ишемизированного сердца крыс либо добавление сукцината в состав раствора для кардиopleгии приводило к значительному улучшению восстановления сердечной функции после ишемии по сравнению с контролем [17,18]. Это дает дополнительные основания полагать, что положительные эффекты мексикора напрямую связаны с входящим в его состав сукцинатом.

Значительный интерес вызывают данные отечественного открытого рандомизированного исследования эффективности мексикора с участием 338 больных с острым коронарным синдромом и гипертонической болезнью кризового течения [15]. Больным из контрольной группы проводили традиционное лечение. Пациенты основной группы дополнительно получали мексикор в дозе 6–9 мг/кг/сут. У больных острым инфарктом миокарда при лечении мексикором к 14-м суткам наблюдалось снижение числа зон акинезии на 42,2%. В группе сравнения достоверной динамики этого показателя не отмечено. Число зон дискинезии в основной группе с 14-х по 24-е сутки уменьшилось в 1,5 раза, в то время как в группе сравнения число зон дискинезии увеличилось в 2,6 раза (вероятно, за счет формирования у ряда больных аневризмы сердца). Индекс сократимости в 1-е сутки инфаркта был существенно повышен в обеих группах, что свидетельствовало о наличии выраженных нарушений сократимости левого желудочка. К 24-м суткам при лечении мексикором индекс сократимости уменьшился на 11,2%, в то время как в группе сравнения он существенно не изменился. Время изоволемического расслабления левого желудочка (IVRT) существенно превышало норму в 1-е сутки инфаркта в обеих подгруппах. При лечении мексикором к 14-м суткам наблюдалось его уменьшение

на 17%, в то время как аналогичное уменьшение IVRT (на 15,2%) в контрольной группе отмечено лишь к 24-м суткам [15].

Анализ результатов холтеровского мониторинга у больных с нестабильной стенокардией показал, что в обеих группах частота и продолжительность ишемических эпизодов в 1-е сутки достоверно не различались. В дальнейшем у больных, получавших мексикор, частота и продолжительность периодов ишемии сократилась к 5-м суткам на 66,7 и 67,8%, к 10-м суткам – на 88,1 и 83,4% соответственно. В группе сравнения частота и продолжительность периодов ишемии к 5-м суткам снизились только на 38,7 и 41,9%, к 10-м суткам – на 58,9 и 66,8% соответственно. Суммарный интеграл смещения сегмента ST в основной подгруппе к 5-м суткам уменьшился на 79,7%, к 10-м – на 82,1%. В контрольной группе его изменения были менее выраженными: уменьшение к 5-м суткам – на 31,0%, к 10-м – на 51,8%. Таким образом, включение мексикора в комплексную терапию нестабильной стенокардии способствовало более выраженному, чем в группе сравнения, уменьшению частоты, продолжительности и выраженности ишемии миокарда [15].

Анализ результатов применения мексикора у больных с кризовым течением гипертонической болезни показал, что хотя исходные уровни АД в основной группе ($205 \pm 29 / 112 \pm 18$ мм рт. ст.) и в группе сравнения ($203 \pm 25 / 111 \pm 16$ мм рт. ст.) достоверно не различались, средний срок полного купирования жалоб больных и стабилизации АД в основной группе ($2,6 \pm 0,2$ сут) был достоверно меньше, чем в группе сравнения ($3,7 \pm 0,08$ сут). Таким образом, применение мексикора в комплексной терапии гипертонической болезни на этапе посткризовой стабилизации сопровождалось дополнительным гипотензивным влиянием [15].

В другом исследовании у больных с артериальной гипертензией стабильного течения показано, что сочетанная терапия мексикором (0,3 г/сут) и эналаприлом (20–30 мг/сут) более эффективно снижает артериальное давление, чем монотерапия эналаприлом. В основной группе к 10-м суткам терапии среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление снижалось на 15,6 и 17,5% соответственно, а к 30-м суткам – на 25,2 и 26,4%. В контрольной группе (монотерапия эналаприлом) соответствующие показатели составили к 10-м суткам 9,2 и 5,2%, а к 30-м суткам – 16,6 и 11,3% ($p < 0,05$) [19]. При этом применение комбинации мексикора с эналаприлом приводило к достоверно большему приросту диаметра плече-

вой артерии при пробе с реактивной гиперемией, что свидетельствовало о способности мексикора улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию и восстанавливать функциональную активность эндотелия сосудов.

Необходимо подчеркнуть, что в обоих случаях речь шла об использовании мексикора в составе комплексной терапии гипертонической болезни, т.е. о потенцировании мексикором антигипертензивного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторов. Собственным гипотензивным действием мексикор не обладает. Усиление антигипертензивного эффекта при сочетанной терапии можно объяснить антиоксидантным действием мексикора и его способностью корригировать эндотелиальную дисфункцию. Важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования артериальной гипертензии является усиление активности процессов свободнорадикального окисления, что приводит, в частности, к снижению концентрации монооксида азота. Артериальная гипертензия, как правило, сочетается с выраженной дисфункцией эндотелия, что не только усугубляет тяжесть гипертензии, но и существенно снижает эффективность гипотензивных средств, реализующих свою фармакологическую активность через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса [2].

Помимо потенцирующего эффекта мексикора по отношению к гипотензивным препаратам, в эксперименте показано, что мексикор, практически не влияя на тонус коронарной артерии самостоятельно, существенно увеличивает вазодилатирующее действие нитроглицерина [3].

Оксидативный стресс играет значительную роль и в возникновении ишемических аритмий. Эктопический очаг, как правило, располагается вблизи зоны ишемии, что было доказано при помощи метода позитронной эмиссионной томографии [20]. Внутриклеточная аккумуляция недоокисленных продуктов катаболизма жирных кислот, образующихся в результате замедления процессов бета-окисления, оказывает ингибирующее действие на метаболизм клетки и приводит к повреждению клеточных мембран. Мексикор продемонстрировал выраженное антиаритмическое действие в отношении ишемических желудочковых нарушений ритма. В результате применения мексикора в суточной дозе 300 мг при анализе результатов холтеровского мониторинга выявлен достоверный положительный эффект в отношении одиночных и парных желудочковых экстрасистол, а также эпизодов желудочковой тахикардии [20]. Применение

мексикора позволило к 5-м и 10-м суткам терапии сократить общее число аритмических эпизодов на 81,7 и 91,8% соответственно, в то время как в контрольной группе данные показатели составили 23,4 и 44,7%, $p < 0,05$. Помимо антиаритмического действия препаратов янтарной кислоты, показана также их способность уменьшать кардиодепрессивное и гипотензивное действие антиаритмических препаратов [21].

Внутрикоронарное введение мексикора после восстановления кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии уменьшало реперфузионное повреждение миокарда [2]. В исследование был включен 51 пациент с острым инфарктом миокарда с полной окклюзией коронарной артерии. Всем больным в первые 6 ч от начала заболевания были выполнены селективная коронарография, успешная процедура реканализации и ангиопластики коронарной артерии. У 32 больных (основная группа) после первой дилатации инфаркт-ответственной артерии в нее вводили мексикор (200 мг на 150 мл физиологического раствора), а затем осуществляли внутривенное (3 раза в сутки в течение 5 дней), а затем внутримышечное введение мексикора (3 раза в сутки в течение 9 дней) с последующим переходом на пероральный прием препарата. Все больные получали традиционную терапию нитратами, бета-адреноблокаторами и дезагрегантами. В основной группе уровень тропонина I ($512,7 \pm 63,6$ нг/мл) и миоглобина ($143,5 \pm 18,5$ нг/мл) к 12-му часу лечения был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе сравнения ($671,1 \pm 84,3$ и $203,5 \pm 17,4$ нг/мл соответственно) [2]. Также в основной группе был отмечен достоверный прирост показателя фракции выброса на 10-е сутки лечения, в то время как в контрольной группе изменений данного показателя выявлено не было. Применение мексикора, таким образом, ускоряло восстановление систолической функции левого желудочка.

В 2006 году мексикор был включен в стандарт оказания экстренной помощи больным с острым инфарктом миокарда и стенокардией (приказ МЗ РФ № 671 от 25.09.2006 г.).

Среди других сукцинатсодержащих лекарственных препаратов наиболее востребован в кардиологической практике реамберин (1,5% раствор меглума натрия сукцината). Реамберин используют как компонент кардиопротективной терапии, в том числе во время хирургических операций на сердце и в послеоперационном периоде. Так, длительная (3–6 ч) инфузия реамберина со скоростью 0,3–1,5 мг/кг/мин во время 30 операций по реваскуляризации миокарда позволила полностью устранить

послеоперационные нарушения ритма и необходимость послеоперационной инотропной поддержки, отмечавшиеся в контрольной группе (30 пациентов с аналогичной патологией, возрастом, массой тела) [22]. Реамберин включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств распоряжением Правительства России № 376-р от 29 марта 2007 г.

Описанные в литературе кардиотропные эффекты сукцината имеют большое значение для больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих заместительную почечную терапию. Больные с хронической болезнью почек (ХБП) имеют значительно повышенный риск поражения сердечно-сосудистой системы. Осмысление общности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП привело к формированию концепции кардиоренального континуума, т.е. взаимообусловленности патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках [23]. Помимо «традиционных» факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе), у больных с ХБП значительную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии играют «нетрадиционные» факторы: нарушения кальций-фосфорного обмена, воспалительный и оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [23, 24].

Сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность нарастают по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и достигают максимума у больных, получающих заместительную почечную терапию [25–28]. После начала диализного лечения нарастает выраженность специфических факторов риска, обусловленных ТПН (гипертриглицеридемия, гипоальфахолестеринемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный и воспалительный стрессы, анемия, гиперфосфатемия), а также появляются новые, специфичные для этой группы больных состояния (артериовенозная фистула и связанное с ней увеличение объемной нагрузки на сердце, оксидативный и воспалительный стрессы, обусловленные контактом крови с чужеродными материалами мембраны диализатора и кровопроводящей системы) [24, 29–31]. Это приводит к тому, что у больных на гемодиализе сердечно-сосудистая смертность в несколько раз превышает таковую в общей популяции, а у пациентов молодого возраста (25–35 лет) этот риск возрастает более чем в 300 раз [32].

В основе поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП лежит атеросклеротический процесс. Концепция «ускоренного атеросклероза» у боль-

ных, получающих лечение хроническим гемодиализом, была выдвинута A. Lindner et al. еще в 1974 году [33]. При этом одно из ведущих мест в процессе формирования сердечно-сосудистых осложнений занимает гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Риск сердечно-сосудистых осложнений нарастает параллельно увеличению массы левого желудочка [34]. Наличие ГЛЖ увеличивает риск возникновения аритмий, в том числе фибрилляции предсердий, а также приводит к развитию диастолической дисфункции сердца и сердечной недостаточности. Вклад в ремоделирование сердца вносят многие факторы, среди которых артериальная гипертензия, вторичный гиперпаратиреоз и дефицит кальцитриола, анемия [35–40]. Многочисленные данные свидетельствуют о влиянии артериосклероза и фиброза миокарда на прогрессирование ГЛЖ [36, 41, 42]. Наконец, экспериментальные исследования продемонстрировали, что уремические токсины вызывают гипертрофию кардиомиоцитов как компенсаторную реакцию на повреждение, активируют процессы интерстициального роста и фиброза, способствуя ремоделированию миокарда [43, 44]. При эхокардиографическом обследовании миокардиальная дисфункция отмечена у двух третей больных на гемодиализе, не имеющих клинических признаков ишемической болезни сердца, в том числе у детей [45].

При ХБП неоангиогенез, необходимый при нарастании массы миокарда и обеспечивающий адекватную капилляризацию миокарда в условиях ГЛЖ, ингибирован, что нашло подтверждение как в экспериментальных работах, так и при аутопсиях пациентов с ХБП [46–48]. Механизмы, которые ингибируют неоангиогенез, до настоящего времени подробно не изучены. Известно, однако, что повышение содержания сукцината в ишемизированной сетчатке глаза, активируя GPR-91, приводит к увеличению продукции ряда факторов ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [49]. Вероятным механизмом является ингибирование гидроксилаз, ответственных за дезактивацию индуцированного гипоксией фактора (HIF), что приводит к увеличению транскрипции VEGF [50, 51]. Таким образом, назначение сукцинатсодержащих препаратов может способствовать улучшению миокардиальной перфузии.

Самостоятельным и весьма значительным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных на гемодиализе является гиперфосфатемия [52, 53]. Показано, что даже у лиц с нормальной функцией почек повышенный уровень неорганического фосфата в крови связан

с более выраженным атеросклеротическим процессом и высокой смертностью [54, 55].

Анализ влияния изолированной гиперфосфатемии на заболеваемость и смертность у больных с ХБП затрудняет наличие связанных с ней факторов, также ассоциированных с выживаемостью: вторичного гиперпаратиреоза, дефицита витамина D, анемии, артериальной гипертензии и др. По данным многочисленных работ, гиперфосфатемия способствует прогрессированию эктопической кальцификации, атеросклероза, приводит к развитию гипертрофии и фиброзу миокарда, способствует возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности [52–56].

Гиперфосфатемия вносит существенный вклад в развитие кальцификации сосудов [56–59]. Показано, что высокий уровень неорганического фосфата (Фн) в крови способствует сосудистой кальцификации благодаря двум механизмам: трансдифференциации гладкомышечных сосудистых клеток в хондро- и остеобласты, вследствие повышения уровня фактора транскрипции RUNX2, а также индукции апоптоза вследствие ингибирования пути выживания клеток *gas6/Axl/PI3K/Akt* [60, 61]. Под влиянием гиперфосфатемии отмечено повышение синтеза таких факторов кальцификации, как остеокальцин, остеопонтин, костный морфогенный протеин-2 (BMP-2) [60]. Существуют данные о том, что вызванное гиперфосфатемией образование нанокристаллов индуцирует (апрегулирует) гены BMP-2 и остеопонтин в гладкомышечных клетках сосудов крыс [62].

Процесс кальцификации затрагивает не только срединную оболочку артерий, как это было принято считать ранее, но происходит и в интиме сосудов [63]. Последний вариант развития патологического процесса дестабилизирует состояние бляшки, что способствует тромбозу сосуда и возникновению серьезных сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1).

Важным фактором, запускающим процесс атерогенеза, является эндотелиальная дисфункция [64, 65]. Получены сведения о связи между гиперфосфатемией и развитием эндотелиальной дисфункции, но механизм этой связи остается не до конца изученным. В эксперименте в условиях гиперфосфатемии эндотелиальные клетки аорты быков увеличивали продукцию активных форм кислорода, что связывали с ингибированием продукции монооксида азота (NO) вследствие фосфорилирования эндотелиальной NO-синтетазы [66]. В другом исследовании *in vitro* было показано, что высокая концентрация Фн, аналогичная таковой

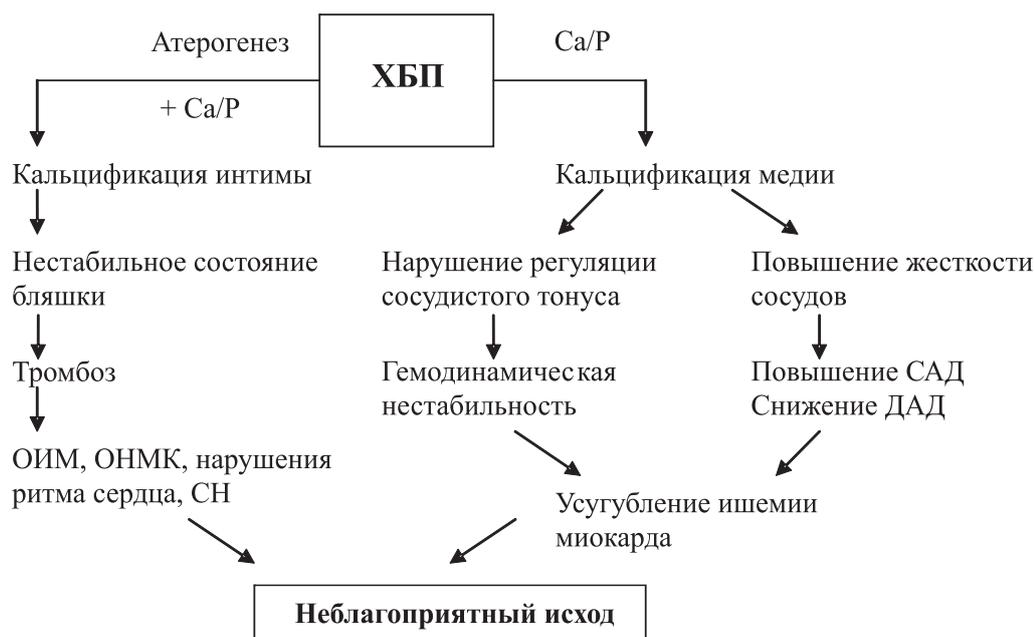


Рис. 1. Сосудистая кальцификация и ее последствия при ХБП.

при уремии (более 2,5 ммоль/л), вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [67].

Показано, что даже активная медикаментозная коррекция артериальной гипертензии и анемии у диализных пациентов не предотвращает развитие ГЛЖ [68]. В ряде исследований была выявлена прямая связь между уровнем гиперфосфатемии и выраженностью ГЛЖ [69–71]. Гиперфосфатемия может вызывать гипертрофию миокарда косвенно за счет повышения артериального давления (АД), увеличения жесткости сосудов вследствие атеросклероза и кальциноза. Имеются данные, что у пациентов с гиперфосфатемией по сравнению с больными, имеющими уровень Фн в пределах целевых значений, выше диастолическое и среднее АД [72]. Но предполагается наличие и дополнительного, не связанного с сосудистой кальцификацией, механизма, реализующего влияние гиперфосфатемии на развитие ГЛЖ у диализных пациентов. Так, показано, что достижение контроля уровня Фн с помощью ежедневного ночного гемодиализа в течение 12 мес приводит к регрессу ГЛЖ, не уменьшая при этом сосудистую кальцификацию [68, 71]. В опытах на животных было установлено, что вызванная субтотальной нефрэктомией и назначением диеты с высоким содержанием фосфатов гиперфосфатемия ведет к развитию ГЛЖ без возникновения кальцификации сосудов [73]. Является ли этот эффект следствием повышения сопротивления сосудов из-за изменения их реактивности или вследствие эндотелиальной дисфункции, либо результатом прямого влияния на миокард, пока не установлено.

Таким образом, вероятные механизмы связи гиперфосфатемии с поражением сердечно-сосудистой системы представляются следующим образом: гиперфосфатемия вызывает эндотелиальную дисфункцию, способствует кальцификации сосудов и сердечных клапанов. Прямое воздействие на миокард – один из предполагаемых факторов развития ГЛЖ. Гипертензия при гиперфосфатемии обусловлена, вероятно, атеросклерозом и кальцификацией сосудов. Прогрессирующий атеросклероз вследствие эндотелиальной дисфункции, кальцификация сосудов и клапанов, гипертрофия миокарда, а также артериальная гипертензия ведут к ишемии миокарда, сердечной недостаточности, что обуславливает неблагоприятный исход (рис. 2).

Сведений о влиянии сукцинатсодержащих препаратов на уровень Фн в крови в литературных источниках обнаружить не удалось, но можно предположить, что применение препаратов ЯК будет способствовать коррекции гиперфосфатемии вследствие увеличения связывания Фн при активации синтеза макроэргических соединений. Данное предположение подтвердилось при изучении результатов применения сукцинатсодержащих диализирующих растворов у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом [74, 75]. У пациентов, получавших в течение 6 мес гемодиализ с применением сукцинатсодержащего диализирующего раствора, показатели концентрации Фн в крови и кальций-фосфорного произведения оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе, при том, что исходно группы по этому показателю не различались [74, 75].

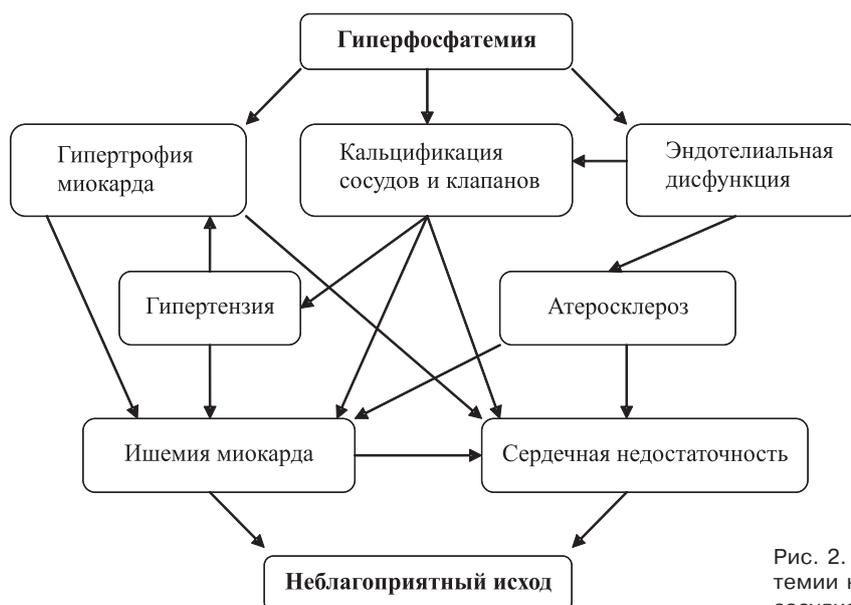


Рис. 2. Влияние гиперфосфатемии на развитие сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, применения препаратов ЯК показано как при острой, так и при хронических формах ишемической болезни сердца. Это особенно важно тогда, когда проведение реконструктивной операции на коронарных артериях невозможно, а резервы стандартной терапии исчерпаны. Такая ситуация часто возникает в практике современного гемодиализа в связи с прогрессивным возрастанием числа больных старшего возраста с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, а также больных с сахарным диабетом, получающих заместительную почечную терапию.

Применение препаратов ЯК в других областях медицины

В неврологии одним из перспективных путей улучшения энергетического обмена нейронов и клеток глии в условиях гипоксии считается стимуляция метаболической цепи цикла Кребса. Одним из способов достижения такого эффекта является использование сукцинатсодержащих препаратов. Помимо антигипоксического и антиоксидантного эффектов, препараты ЯК оказывают ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие [76–78]. Препараты данной группы модулируют активность ферментов клеточных мембран (Ca^{2+} -независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), способствуя их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи; повышают концентрацию в головном мозге дофамина, усиливают компенсаторную активацию аэробного гликолиза [76, 79].

В эксперименте применение ЯК при острой ишемии головного мозга у лабораторных крыс приводило к уменьшению деструкции нейронов, снижению концентрации продуктов ПОЛ, ионов аммония, α -аланина, нормализации коэффициента сопряженности окислительного фосфорилирования и, в конечном счете, к увеличению выживаемости [80].

В исследовании с участием 200 пациентов при проведении длительного мониторинга функционального состояния мозга путем оценки нативных электроэнцефалограмм, картирования и спектрального анализа ЭЭГ была показана эффективность применения этилметилгидроксиперидина сукцината в отношении выраженности клинических проявлений, течения, исходов и функционального состояния головного мозга у больных при церебральном ишемическом инсульте [81]. По сравнению с контрольной группой, получавшей базисную терапию, были отмечены более быстрые темпы регресса расстройств сознания, афатических, моторных, чувствительных и координаторных нарушений, что подтверждалось отчетливой положительной динамикой электроэнцефалографических изменений (восстановление α -ритма, снижение уровня межполушарной асимметрии). Было показано, что смертность в основной группе, получавшей сукцинатсодержащий препарат, была на 15% ниже, чем в группе, получавшей базисную терапию. Частота благоприятных исходов в основной группе составляла 73%, в контрольной – только 58%. При этом проводимая терапия не сопровождалась развитием значимых побочных и нежелательных реакций.

При назначении сукцинатсодержащих препаратов («Мексидол», «Реамберин») в первые часы пребывания в отделении интенсивной терапии больных с ишемическим инсультом происходило достоверно более быстрое улучшение клинико-лабораторных показателей, восстановление нейродинамики и реактивности центральной нервной системы, снижение концентрации в крови лактата и креатинфосфокиназы [77, 82].

Эффективным оказалось применение реамберина у больных с синдромом полиорганной недостаточности, развившимся на фоне критических состояний, связанных с гипоксическими факторами (клиническая смерть, наркотические осложнения, циркуляторные гиповолемические расстройства с вторичной гипоксией). При введении реамберина непосредственно после клинической смерти были отмечены значительная положительная динамика в виде активации сознания от комы IV до сопора, быстрое восстановление спонтанного дыхания, стабилизация параметров системного гомеостаза, уменьшение выраженности расстройств мышечного тонуса и вегетативно-дистрофических расстройств [78].

Таким образом, препараты ЯК могут применяться как при острых состояниях, в том числе одновременно с проведением нейровегетативной блокады, так и в восстановительном периоде после состоявшейся мозговой катастрофы.

Достаточно широко применяют сукцинатсодержащие препараты в эндокринологии, особенно при лечении осложнений сахарного диабета, таких как синдром диабетической стопы и сенсомоторная полиневропатия. Лечение больных с сахарным диабетом, осложненным диабетической полиневропатией, реамберинном приводило к редукции нейропатической симптоматики, оцениваемой с помощью шкал нейропатического симптоматического счета (НСС) и нейропатического дисфункционального счета (НДС). В основной группе суммарный балл по шкале НСС, составлявший в контрольной группе $5,07 \pm 0,45$, уменьшился до $1,53 \pm 0,26$ ($p < 0,05$), а суммарный балл по шкале НДС снизился с $15,97 \pm 0,79$ до $10,58 \pm 0,98$ ($p < 0,05$). Таким образом, в результате лечения реамберинном в течение 14 дней клинические показатели диабетической нейропатии переместились из диапазона «выраженной нейропатии» (14–28 баллов по шкале НДС) в область «умеренной нейропатии» (5–13 баллов) [83].

Применение ЯК в суточной дозе 1,5 г перорально в течение 1 мес у пожилых больных с сахарным диабетом (26 больных в возрасте 60–76 лет) при-

вело к достоверному уменьшению проявлений полинейропатии и улучшению параметров качества жизни (уменьшение депрессии и тревожности, улучшение кратковременной памяти) [84]. В ряде других плацебо-контролируемых проспективных исследований установлено, что использование реамберина приводит к достоверному уменьшению проявлений диабетической нейро- и ангиопатии, сокращает сроки пребывания в стационаре, отдалает сроки выполнения ампутации нижних конечностей [85–87]. У больных с диабетической макроангиопатией нижних конечностей и синдромом диабетической стопы, получивших в дополнение к базисной терапии курс из 10 инфузий реамберина, дистанция ходьбы до возникновения болевых ощущений увеличивалась более чем в 2 раза у 88% больных против 35% в группе сравнения, $p < 0,001$ [87].

При приеме больными с сахарным диабетом мексикора происходит увеличение активности β -клеток поджелудочной железы и снижение инсулинорезистентности [85]. Моноэтиловый эфир ЯК рассматривают как перспективный инсулинотропный препарат при лечении сахарного диабета. В эксперименте у крыс со стрептозотоцином индуцированным сахарным диабетом эффективность этого препарата в отношении снижения уровня гликемии была сопоставимой с эффектом метформина [88].

10-дневный курс инфузий цитофлавина у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей привел к увеличению максимальной проходимой дистанции на 30,1% в группе некурящих больных и на 130,5% у курильщиков [89].

При хронических вирусных гепатитах необходимость фармакологической коррекции нарушения энергетического обмена клеток и клеточного метаболизма определяется значительной ролью окислительного стресса в патогенезе поражений ткани печени и выраженностью побочных эффектов заместительной терапии препаратами интерферона. Показаниями для назначения антигипоксантов в комплексной терапии больных с гепатитами служат наличие цитолитического синдрома, проявления мезенхимально-воспалительной реакции, недостаточности гепатоцитов, ферментативного и неферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты, выраженность процессов липопероксидации [90, 91]. В результате применения сукцинатсодержащих препаратов («Реамберин», «Цитофлавин») происходило снижение выраженности цитолиза гепатоцитов, проявлялся иммунокорректирующий эффект, возрасало абсолютное

количество лимфоцитов и тромбоцитов, повышалась степень ответа на противовирусную терапию (в том числе у 12 (27%), из 44 ранее на нее не отвечавших больных) [91–93]. Использование этих препаратов при лечении больных с вирусными гепатитами наркозависимых лиц сопровождалось ярко выраженным дезинтоксикационным эффектом с благоприятным исходом крайне тяжелых состояний, в том числе печеночной комы [92].

Сукцинатсодержащие препараты применяют и в оперативной гепатологии, где повреждающее действие на печень ухудшает ее детоксицирующую и биотрансформирующую функции, усугубляет ксенобиотическую нагрузку, вызывает энергодефицит в гомеостатических системах организма [94].

Как известно, отношение лактат/пируват отражает соотношение процессов аэробного и анаэробного гликолиза и, соответственно, степень тканевой гипоксии [95]. В рандомизированном исследовании, включившем 259 больных с разлитым перитонитом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности, максимальное (на 52,8%) снижение этого показателя к 5-м суткам лечения отмечено в группе больных, которые получали инфузии реамберина, что свидетельствует о выраженном антигипоксантном действии этого препарата. В 6 группах сравнения, получавших лечение без применения реамберина, этот показатель составил 25, 8, 19, 3, 22,1 и 39,3% соответственно, что достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в основной группе [96]. Применение реамберина у 59 больных с тяжелыми интраабдоминальными инфекциями, осложненными септическим шоком, имело результатом более быстрое (в среднем на 2,5 дня) разрешение воспалительного синдрома по сравнению с группой сравнения, а также привело к снижению летальности (20,7% против 26,7% в контрольной группе, $p < 0,05$) [97].

Тяжелое течение пневмонии сопровождается гипоксией тканей и выраженной интоксикацией на фоне вторичного иммунодефицита. Реамберин, обладающий антиоксидантным и антигипоксическим эффектом, рекомендован для комплексной терапии больных с тяжелой пневмонией. Отмечено также иммуномодулирующее и дезинтоксикационное действие реамберина [98]. Острые нагноения легких и плевры относятся к числу наиболее тяжелых форм гнойной инфекции. Одними из ключевых звеньев патогенеза при этом являются эндотоксикоз и гипоксия. При данной патологии сочетаются практически все, но в различной степени выраженные, виды гипоксии: респираторная, гемическая, гемодинамическая, тканевая. При

использовании сукцинатсодержащих препаратов в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких (37 больных – острый абсцесс легкого и 6 больных – гангрена легкого) отмечено уменьшение признаков гнойной интоксикации, более быстрое купирование синдрома системной воспалительной реакции, сокращение сроков пребывания в стационаре [99].

Препараты ЯК («Реамберин», «Мексидол») успешно используют в гинекологии и при родовспоможении [100, 101], комплексной терапии перинатальной гипоксии [102] и анестезиологическом обеспечении новорожденных [103], в педиатрии [104].

Реамберин и цитофлавин активно применяют в восстановительной медицине, у больных, уже переживших мозговую или сердечно-сосудистую катастрофу. Отмечена суммация положительных эффектов традиционного лечения и инфузионной терапии сукцинатсодержащими препаратами в виде снижения функционального класса стенокардии, улучшения биохимических показателей крови, регресса неврологической симптоматики, увеличения проходимой дистанции при облитерирующих заболеваниях нижних конечностей, улучшения памяти и концентрации внимания [105, 106].

Известно о применении реамберина в дерматологии. После 7–11-дневного курса реамберина в дополнение к базисной терапии при обострении псориаза клиническое выздоровление либо значительное улучшение отмечены у 50% больных против 30% в контрольной группе [107]. В патогенезе псориаза большое значение имеют процессы свободнорадикального окисления: у больных в прогрессирующей стадии уровень маркеров перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) повышен в среднем в 2–2,5 раза [108]. Таким образом, в данном случае ведущую роль, по-видимому, играет антиоксидантное действие сукцината.

Как следует из приведенных данных, препараты ЯК находят эффективное применение во многих областях медицины. Их использование является патогенетически обоснованным и эффективным как для монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, когда они дополняют и потенцируют действие последних.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маевский ЕИ, Гришина ЕВ, Розенфельд АС и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биомед журн* 2000; (1): 32-36

2. Белоусов ЮБ, ред. *Современный подход к цитопротекторной терапии*. М., 2010; 30
3. Голиков АП, Полумисков ВЮ, Михин ВП и др. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии. *Кардиоваск терапия и профилактика* 2004; 6(2): 66-74
4. Шляхто ЕВ, Галагудза ММ, Нифонтов ЕМ и др. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. *Серд недостаточность* 2005; (4): 148-155
5. Олесова ВМ, Маркатюк ОЮ, Юрова ЮЮ, Обрезан АГ. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия. *Кардиология* 2013; (1): 66-71
6. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85(3): 1093-1129
7. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Лемперт БА, Евтерева ЕД. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Леч врач* 2012; (3): 81-84
8. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodeling. *Cardiovasc Res* 2009; 81(3): 412-419
9. Тугушева ФА, Куликова АИ, Коношкова РЛ. О влиянии предуктала-20 на ишемию миокарда и показатели липопероксидации в крови больных с хронической почечной недостаточностью, получающих регулярный гемодиализ. *Нефрология* 1997; 1(2): 73-78
10. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27(8): 942-948
11. Смирнов ЛД, Дюмаев КМ. 3-оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства. *Хим-фарм журнал* 1982; 16(4): 28-44
12. Лукьянова ЛД, Атабаева РЕ, Шепелева СЮ. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцината содержащего производного 3-оксипиридина мексидола. *Бюлл экпер биол и мед* 1993; 115(3): 366-367
13. Голиков АП, Полумисков ВЮ, Михин ВП и др. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения. *Агрокурорт* 2005; 2(20): 13-20
14. Лукьянова ЛД, Романова ВЕ, Чернобаева ГН и др. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен. *Хим-фарм журн* 1990; 24(8): 9-11
15. Голиков АП, Михин ВП, Полумисков ВЮ и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. *Тер арх* 2004; 76(4): 60-65
16. Сыренский АВ, Галагудза ММ, Егорова ЕИ и др. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного поражения. *Рос. физиол журн им Сеченова* 2008; 94(10): 1171-1180
17. Cairns CB, Ferroggiaro AA, Walther JM et al. Postischemic administration of succinate reverses the impairment of oxidative phosphorylation after cardiac ischemia and reperfusion injury. *Circulation* 1997; 96(Suppl.9): 260-265
18. Sakamoto M, Takeshige K, Yasui H, Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surg Today* 1998; 28(5): 522-528
19. Хлебодаров ФЕ, Михин ВП, Мезенцева НЛ, Забелина ИВ. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией. *Мед вестн МВД* 2005; 15(2): 5-8
20. Шляхто ЕВ, Трешкур ТВ, Пармон ЕВ и др. Возможности метаболической терапии у больных ишемическими желудочковыми аритмиями. *Вестн аритмол* 2006; (44): 5-11
21. Котляров АА, Сернов ЛН. Особенности комбинированного применения мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте. *Рос кардиол журнал* 2003; (5): 77-82
22. Николаев АА, Оболенский СВ, Николаев АВ. Кардиопротекторное действие поликомпонентного антигипоксанта на основе реамберина в коронарной хирургии на работающем сердце. *Регион кровоснабж и микроцирк* 2002; 1(2): 88-89
23. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
24. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология* 2006; 10(2): 7-17
25. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэне и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
26. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7-13
27. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66(Suppl. 92): S11-15
28. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1402-1407
29. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА и др. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек. *Клин мед* 2009; 87(6): 31-35
30. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
31. Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009; 13(3): 49-51
32. Foley RN, Parfrey PS, Sarnac MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 3): S112-119
33. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; (290): 697-701
34. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35(2): 580-586
35. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C et al. Blood pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(11): 2043-2048
36. Amann K, Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia – only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 7): 6-11
37. Levin A, Singer J, Thompson CR et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(3): 347-354
38. London GM. Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 8): viii 2-6
39. Murphy SW, Foley RN, Parfrey PS. Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5, Suppl 3): S184-199
40. Silberberg JS, Rabal DR, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989; 64(3): 222-224
41. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998; (68): S78-85
42. Horl WH, Riegel W. Cardiac depressant factors in renal disease. *Circulation* 1993; 87(Suppl 5): iv 77-82
43. Habib FM, Springall DR, Davies GJ et al. Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347(9009): 1151-1155
44. Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS. Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1995; 96(2): 1093-1099
45. Dorairajan S, Chockalingam A, Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? *Hemodial Int* 2010; 14(4): 447-450

46. Amann K, Ritz E. Cardiac structure and function in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5(1): 102-106
47. Amann K, Ritz E. Reduced cardiac ischaemia tolerance in uraemia – What is the role of structure abnormalities of the heart. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1238-1241
48. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S et al. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(3): 484-489
49. Sapieha P, Sirinyan M, Hamel D et al. The succinate receptor GPR 91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med* 2008; 14(10): 1067-1076
50. Koivunen P, Hirsilä M, Remes AM et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J Biol Chem* 2007; 282(7): 4524-4532
51. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24(2): 97-106
52. Eddington H, Hoefield R, Sinha S et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2251-2257
53. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2): 520-528
54. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112(17): 2627-2633
55. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167(9): 879-885
56. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW et al. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10): 2131-2138
57. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9, Suppl 4): S300-304
58. Jono S, Peinado C, Giachelli CM. Phosphorylation of osteopontin is required for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Biol Chem* 2000; 275(26): 20197-20203
59. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95(6): 560-567
60. Mathew S, Tustutur KS, Sugatani T et al. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(6): 1092-1105
61. Shioi A, Nishizawa Y. Roles of hyperphosphatemia in vascular calcification. *Clin Calcium* 2009; 19(2): 180-185
62. Sage AP, Lu J, Tintut Y, Demer LL. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. *Kidney Int* 2011; 79(4): 414-422
63. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T et al. Early chronic kidney disease – mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014; 85(1): 142-150
64. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-126
65. Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic Res Cardiol* 1999; 94(5): 295-314
66. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(7): 1504-1512
67. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(6): 1381-1387
68. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG et al. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(9): 2778-2788
69. Strozecki P, Adamowicz A, Nartowicz E et al. Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Ren Fail* 2001; 23(1): 115-126
70. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F et al. Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *J Intern Med* 2005; 258(4): 378-384
71. Hsu HJ, Wu MS. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2009; 337(2): 116-122
72. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(9): 2178-2183
73. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM et al. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int* 2004; 66(6): 2237-2244
74. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев ПВ и др. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Нефрология* 2012; (16)2: 69-78
75. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Суглобова ЕД и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината. *Тер арх* 2013; 85(1): 69-75
76. Пизова НВ. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2010; (1): 67-68
77. Привалов АА, Холманских НВ, Обухов НГ, Свиридова ЛК. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. *Консилиум* 2005; (4): 28-29
78. Румянцева СА. Комплексная антиоксидантная терапия реамберином у больных с критическими состояниями неврологического генеза. *Сборник научных статей: Реамберин: реальность и перспективы*. Полисан, СПб, 2002; 74-93
79. Нечипуренко НИ, Василевская ЛА, Грибоедова ТВ и др. Эффективность применения мексидола при экспериментальной ишемии головного мозга. *Бюлл экспер биол и мед* 2006; (Прилож 1): 224-229
80. Заржецкий ЮВ, Мутускина ЕА, Трубина ИЕ и др. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. *Анестезиол и реаниматол* 1994; (5): 96-103
81. Федина АИ, Евсеев ВН, Кузнецов ОР, Румянцева СА. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции. *РМЖ* 2009; 17(5): 332-335
82. Серегин ВИ. Применение глицерина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта. *Фарматека* 2006; (5): 130-133
83. Волчегорский ИА, Москвичева МГ, Чащина ЕН. Влияние эмоксипина, реамберина и мексидола на нейропатическую симптоматику и систолическую функцию миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. *Тер арх* 2005; 77(10): 10-15
84. Один ВИ, Беликова ТВ, Пушкова ЕС. Сахарный диабет у пожилых: препараты янтарной кислоты в лечении диабетической нейропатии. *Успехи геронтологии* 2002; (9): 83-87
85. Волчегорский ИА, Москвичева МГ, Чащина ЕН. Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете. *Клин мед* 2004; (11): 31-35
86. Сухоруков ВП, Иванов СВ, Соболев АА. Реамберин как средство потенцирования лечения диабетической периферической нейропатии. *Вестн СПбМА им. И.И. Мечникова* 2003; (4): 131-132
87. Сухоруков ВП, Мазина НК, Иванов СВ, Соболев АА. Фармакоэкономический анализ применения реамберина в комплексном лечении диабетической макроангиопатии нижних конечностей и синдрома диабетической стопы. *Вестник СПбМА им. И.И. Мечникова* 2005; (1): 193-194
88. Saravanan R, Pari L. Succinic acid monoethyl ester, a novel insulinotropic agent: effect on lipid composition and lipid peroxidation in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2007; 296(1-2): 165-176

89. Богомолов МС, Седов ВМ, Едовина ЛМ. и др. Результаты применения цитофлавина при консервативном лечении больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Вестн хир* 2011; 170(1): 43-46
90. Исаков ВА, Архипов ГС, Коваленко АЛ и др. Терапия вирусных инфекций. *Леч врач* 2000; (3): 34-36
91. Козлов ВК, Стельмах ВВ. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. *Мед новости* 2004; (4): 5-9
92. Архипов ГС, Исаков ВА, Коваленко АЛ. Влияние реамберина на клинико-лабораторные показатели у наркозависимых больных вирусным гепатитом. *Леч врач* 1999; (10): 22-25
93. Стельмах ВВ, Радченко ВГ, Козлов ВК. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. *Тер арх* 2011; 83(2): 67-70
94. Сухоруков ВП, Мазина НК, Булдакова АВ. Фармакоэкономическая оценка препарата энергопротекторного типа – реамберина в послеоперационном обеспечении резекций печени. *Вестн интенс тер* 2005; (5): 68-69
95. Мейес П. Гликолиз и окисление пирувата. В: Марри Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. *Биохимия человека, в 2-х т.т.* Мир, М., 2009; Т.1: 181-188
96. Яковлев АЮ, Бояринов ГА, Мухина ИВ и др. Коррекция метаболизма и эндотоксикоза при полиорганной дисфункции у больных перитонитом. *Вестн интенс тер* 1999; (5): 144-147
97. Гаин ЮМ, Алексеев СА, Шахрай СВ, Богдан ВГ. Реамберин в комплексном лечении больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией. *Вестн СПбМА им. И.И. Мечникова* 2004; (2): 122-124
98. Ржеутская РЕ. Мембранотропное и дезинтоксикационное действие реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Вестн СПбМА им. И.И. Мечникова* 2005; (2): 112-114
99. Фуфаев ЕЕ, Тулупов АН. Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких. *Вестн СПбМА им. И.И. Мечникова* 2005; (1): 137-139
100. Галушка СВ, Назаров БФ, Власенко АВ. Применение растворов гидроксиэтилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. *Анестезиол и реаниматол* 2004; (6): 41-44
101. Салов ИА, Романовская АВ. Коррекция реологических свойств крови больных послеродовым эндометриозом. *Вестник СПбМА им. Мечникова* 2004; (4): 168-169
102. Володин НН, Рогаткин СО, Людовская ЕВ. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2005; (1): 20-25
103. Лазарев ВВ, Михельсон ВА, Хелимская ИА и др. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. *Детская хир* 2003; (6): 31-34
104. Романцов МГ. (ред.). *Реамберин – инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике.* Полисан, СПб., 2002; 64 с
105. Аретинский ВБ, Антюфьев ВФ, Болозович АВ. Применение плазмозаменителя IV поколения реамберина в практике восстановительного лечения. *Трансфузиология* 2002; (4): 68-71
106. Савельев ОН, Болозович АВ, Антюфьев ВФ. Первый опыт применения базисной инфузионной терапии реамберин в практике восстановительной медицины. *Трансфузиология* 2002; (4): 68-71
107. Романцов МГ, Коваленко АЛ, Рыбалкин СБ. Псориаз. Эффективность лечения реамберин. *Леч врач* 2000; (2): 42-44.
108. Трофимова ИБ, Костянова ЕН, Коралкин АВ. Некоторые аспекты патогенеза и лечения псориаза. *Вестн дерматол и венерол* 2004; (6): 33-35

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила в редакцию: 07.02.2014 г.
Принята в печать: 29.05.2014 г.