

X

Министерство обороны Кыргызской Республики
Военно-медицинское управление ГШ ВС КР
Международный университет Кыргызстана
Кыргызская государственная медицинская академия

«Утверждаю»

Начальник ВМУ ГШ ВС КР



Н.С. НАСЫПБАЕВ

2001 г.

Фармакологическая коррекция
функционального состояния военнослужащих
в условиях высокогорья
Методические рекомендации

Кимир Бурна
№ 03.1458



Починск
Бишкек, 2001
Сейитфаяз Бурнаев

История № 2198
28.11.2001 г.
Ветеринарное управление
МО Кыргызской Респ.

Ф-24 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ:

Метод. рекомендации / Сост. А.З. Зурдинов, В.П. Махновский и др. -

Б: Международ. ун-т Кыргызстана, 2001 - 26 с.

ISBN 9967-407-24-7

Методические рекомендации разработаны на основании анализа данных литературы и собственных исследований по изучению действия фармакологических препаратов на физиологические и метаболические процессы, физическую и умственную работоспособность, а также гипоксическую резистентность военнослужащих в условиях высокогорья. В них приводятся основные сведения о наиболее изученных фармакологических препаратах (антигипоксанты, алтисекстанты, ноотропы, актопротекторы), оказывающих оптимизирующее действие на адаптационные процессы в организме человека в условиях воздействия высокогорной гипоксии. Методические рекомендации предназначены для фармакологической коррекции и профилактики дезадаптационных состояний военнослужащих в условиях больших высот. Методические рекомендации рассчитаны на военных врачей и медицинских работников войсковых подразделений, госпитальных врачей, преподавателей и студентов военно-медицинских кафедр высших учебных заведений.

Составители: д-р мед. наук, проф. Зурдинов А.З., канд. биол. наук Махновский В.П., полковник м/с Илдрисов А.Н., канд. мед. наук, доц. Кундашев У.К.

Ф 4107030000-01

ББК 52-81

ISBN 9967-407-24-7

© МУК, 2001

ВВЕДЕНИЕ

Развитие дезадаптационных форм высокогорной патологии у военнослужащих, направляемых в горные районы Кыргызстана, проявления поведенческой и психологической несовместимости наносят ощутимый вред здоровью, и их способности к выполнению служебной деятельности, обращаются огромными социальными и экономическими потерями.

В связи с этим проблема повышения адаптационного потенциала к воздействию экстремальных факторов, предупреждение возникновения и развития дезадаптационных нарушений и острой горной болезни (ОГБ), обеспечение оптимальной работоспособности здорового человека в осложненных условиях деятельности привлекает внимание многочисленных исследователей как у нас в стране, так и за рубежом в связи с практической важностью и запросами военной медицины и прикладной физиологии.

Отсюда следует, что при формировании военных контингентов, направляемых в условия высокогорья, в том числе и пограничных войск, чрезвычайно важно выявить среди них лиц, у которых вероятность возникновения болезней «адаптации» довольно высока.

Цикл наших предыдущих исследований, выполненных в горах Тянь-Шаня и Памира (1985-1998гг) показал, что предварительный индивидуальный отбор военнослужащих с низкой резистентностью [Махновский В.П., 1991] и дальнейшее их освобождение от военной службы в горах (с переводом на службу в равнинных условиях) позволили снизить заболеваемость среди контингента служащих на военных постах в условиях высокогорья на 18%. Также снизилось число случаев дезадаптационных нарушений среди отобранных людей от 70-75 до 35 случаев в год, практически не стало смертельных случаев от острых горных заболеваний. Однако, все еще имеют место некоторые случаи заболеваний, связанные с дезадаптационными нарушениями среди отобранных людей со средней (до 5%) и высокой (до 3%) гипоксической резистентностью, и, особенно, с низкой гипоксической

резистентностью (10%), которые задействованы на службе в высокогорных постах и заставах. Поэтому для большей эффективности выявления и профилактики дизадаптационных нарушений необходимо развивать параллельно как методы диагностического контроля функциональных систем и оценки метаболических изменений в организме человека в условиях высокогорной адаптации, так и схемы коррекционных процедур.

К настоящему времени разработаны и применяются для этих целей два главных способа повышения гипоксической резистентности человека. Первый — применение высокогорных или барокамерных тренировок. Второй — включает использование фармакологических средств и различных биологически активных веществ, которые позволяют быстро реорганизовывать метаболизм в условиях кислородной недостаточности.

В реализации второго способа — фармакологической коррекции ведущее место занимает вмешательство в биохимические механизмы адаптации. При этом перспективным путем профилактики дизадаптационных нарушений является управление процессами повышения резистентности организма с помощью естественных биологически активных веществ или соединений близких или тождественных эндогенным веществам, участвующим в поддержании постоянства внутренней среды организма. В определенной степени гипоксическая резистентность организма обеспечивается веществами из различных групп (витамины, нейромедиаторы, гормоны, антиоксиданты и др.), обладающих антигипоксическим действием, которые влияют на различные метаболические процессы, участвуют в процессах гомеостаза организма и способны повышать его адаптационный потенциал.

В настоящее время существуют несколько классификаций антигипоксических веществ. Однако мы считаем, что наиболее существенной для разработки коррекционных процедур и средств профилактики при воздействии высокогорной гипоксии является классификация антигипоксикантов [Зурдинов А. З., 1988] относительно их применения:

- Антигипоксиканты профилактического действия, т.е. предупреждающие и сдерживающие развитие гипоксических повреждений при предварительном применении.
- Антигипоксиканты адаптирующего действия, т.е. ускоряющие и усиливающие механизм естественной адаптации к гипоксии при их сочетанном применении с высотными тренировками.
- Антигипоксиканты реабилитирующего действия, т.е. оптимизирующие процессы восстановления после гипоксического воздействия.
- Антигипоксиканты универсального действия, т.е. обладающие профилактическим, адаптирующим и реабилитирующим действием.

В настоящих методических рекомендациях приводятся краткие сведения о возможности применения адаптотенно-антигипоксических веществ и других наиболее изученных фармакологических препаратов на организм человека в условиях воздействия высокогорной гипоксии с целью оптимизации адаптации и профессиональной дееспособности.

Характеристика препаратов и их применение

НАТРИЙ ОКСИБУТРАТ

Натрия оксибутрат (ГОМК) — натриевая соль гамма-оксималяной кислоты — по химическому строению близок к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), но в отличие от ГАМК легко проникает через гемато-энцефалический барьер, в мозговой ткани может происходить взаимное превращение ГОМК и ГАМК, причём 70-90% соединения участвует в метаболических процессах как энергодающий субстрат в цикле трикарбоновых кислот через пункт ГАМК.

Натрия оксибутрат в нейронах превращается в янтарный полуальдегид и участвует в системе транспорта H^+ от НАДН к флавиновым ферментам, в дыхательной цепи митохондрий, устраняя дефицит окисленной формы НАД, являющейся акцептором водорода на первом этапе указанной цепи от ее

скелетная мускулатура), увеличения массы митохондрий и улучшения кровоснабжения сердца. Он повышает устойчивость организма к недостатку кислорода и устраняет признаки кислородного голодания, предупреждая развитие ацидоза. Все это способствует оптимизации функционального состояния организма. Благодаря отчетливому антигипоксическому эффекту применяется в экстренных случаях при генерализованной гипоксии различного происхождения, гипоксии мозга вследствие черепно-мозговых травм. В этих случаях препарат вводят внутривенно медленно, т.к. при быстром — могут возникнуть судороги, кратковременное апноэ, двигательное возбуждение и рвота. Натрия оксипутират повышает чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, поэтому его нельзя вводить при артериальной гипертензии, а также совместно с симпатомиметическими средствами. При гипоксическом отеке мозга препарата применяется в дозе 50–100 мг/кг внутривенно.

Для нормализации сна на ночь назначается 1,5–2 г внутрь в виде 5% раствора. С целью профилактики развития высокогорной дезадаптации можно применить за 2–3 дня до подъема в горы и в первые дни пребывания в условиях высокогорья по 0,5–0,75 г препарата 2–3 раза в день. Для этого из 66,7% водного раствора натрия оксипутирата (во флаконах по 37,5 мл) перед употреблением готовится 5% раствор. Содержимое флакона переливают в бутылку и объемом доводят до 0,5 л свежеекпяченной охлажденной водой. Принимают по 1 десертной или столовой ложке 5% раствора (0,5–0,75 г). Выпускается также 5% сироп. При приеме внутрь препарат хорошо переносится, у некоторых людей возможна рвота. Следует учесть возможность снижения быстрой физической и психической реакции.

Ноотропы.

Ноотропные средства — это вещества, положительно влияющие на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость организма к экстремальным воздействиям. Эта группа препаратов не оказывает выраженного стимулирующего или

субстратов — пирувата, малата, глутамата и др. В связи с улучшением утилизации пируваиноградной и молочной кислот устраняется ацидоз. Через янтарный полуальдегид способен превращаться в янтарную кислоту, увеличивая ее пул, что имеет важное значение при гипоксии средней тяжести (происходит переключение дыхательных процессов в митохондриях на второй этап — утилизацию янтарной кислоты, минуя первый этап, связанный с активностью НАД). Этим препарат поддерживает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, образования АТФ, необходимых для сохранения функций нейронов в условиях гипоксии.

Попутно следует отметить, что под влиянием натрия оксипутирата облегчается проникновение K^+ в клетки и тем самым устраняется гипокальциемия и внутриклеточный ацидоз, но одновременно может развиться гипокальциемия. В этих случаях для профилактики гипокальциемии одновременно с ним назначается калия хлорид в дозе, составляющей 1/10 от дозы натрия оксипутирата. Показано, что ускорение процессов восстановления, повышение физической работоспособности и улучшение психофизиологического состояния под влиянием оксипутирата натрия происходит за счет влияния на центральную нервную и мышечную системы. В центральной нервной системе оксипутират натрия улучшает кровоснабжение, активизирует ГАМК-ергическую систему посредством накопления тормозного медиатора в мозговых структурах и тем самым повышает устойчивость организма к функциональной гипоксии и эмоциональному стрессу, оказывает успокаивающее действие и нормализует сон. Назначение препарата при действии острой гипоксии делает менее чувствительными к ней лобную кору, гиппокамп и гипоталамус, усиливает насосную функцию сердца при одновременном улучшении микроциркуляции и уменьшении агрегации форменных элементов крови. В сердечной мышце и скелетной мускулатуре протекторное действие оксипутирата натрия реализуется за счет включения в цикл Кребса, ускорения утилизации лактата и аммиака (скелетная мускулатура), увеличение гликогенолиза (мышцы сердца и

депримирующего действия на ЦНС, под их влиянием облегчается передача информации между полушариями головного мозга, улучшаются энергетические процессы и кровоснабжение мозга. Они уменьшают потребность тканей в кислороде и повышают устойчивость организма к гипоксии [Ковалев Г.В., 1990].

Они занимают ведущее место среди веществ с антигипоксическими свойствами, мембранотропные эффекты которых направлены на восстановление физико-химических свойств мембран и обладают модулирующим действием и на рецепторную функцию. Эти препараты способствуют уменьшению активации процессов перекисного окисления липидов, удалению поврежденных фосфолипидов мембран (их биосинтезу и восстановлению, структурной модификации), что может улучшить сигналическую передачу, интегративную деятельность мозга, пластичность ЦНС в условиях гипоксии.

Нестрошная концепция возникла около 30 лет тому назад, ее создателями являются С. Giuglea и V. Skoldia из Бельгийской фирмы UCS, которые разработали и внедрили первый препарат этой группы — пиррацетам. По их определению ноотропы являются средствами, активизирующими высшую интегративную деятельность мозга и восстанавливающими нарушенные функции высшей нервной деятельности. В течение многих лет пиррацетам был единственным препаратом из группы ноотропов. В настоящее время появилось целое семейство его аналогов (этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам и др.). К их числу относятся производные диметиламиноэтанола (меклофеноксат, деманол ацетатомат и др.), производные гамма-аминомасляной кислоты (пикамилон, фенибут, пантогам и др.), этимизол, цереброваскулярные средства (ницерголин, винпосетин и др.), антиоксиданты, нейропептиды, оротовая кислота, оксиметацил и др.

Нало отметить, что для фармакопрофилактики и фармакотерапии различных пограничных психоневротических расстройств у людей в период

срочной адаптации в условиях высокогорья, сопровождающихся тревогой, повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью, повышенной утомляемостью, расстройством сна и снижением настроения могут найти широкое применение ноотропы.

Циклическое производное ГАМК — пиррацетам (ноотропил) является производным пирролидона. Препарат обладает выраженным антигипоксическим действием, способствует утилизации глюкозы, активирует гексозомонофосфатный пункт, являющийся поставщиком фруктозомонофосфата и фруктозолидофосфата. Указанные метаболиты гликолиза усваиваются и в самом этом пункте и в цикле Эмбдена-Мейергофа, в результате образуется АТФ и окисленный НАД, способный воспринимать H^+ от окисленных субстратов — пирувата, малата и др. Возрастает пул АТФ, необходимый для поддержания активности нейронов. Также увеличивается скорость оборота АТФ и РНК, повышается содержание креатинфосфата в мозговой ткани и сохранность основных фосфолипидов мозговой ткани.

Это, с другой стороны, является результатом улучшения мозгового кровотока и реологических свойств крови (т.к. препарат проявляет дезагрегантное действие), а также повышения эластичности мембраны эритроцитов, что облегчает их проходимость по капиллярам.

Улучшение энергетических процессов под влиянием пиррацетама приводит к повышению устойчивости тканей мозга при гипоксии и токсических воздействиях.

В период срочной адаптации к высокогорной гипоксии препарат показан при стресс-реакциях с явлениями повышенной утомляемости, расстройствами внимания. Пиррацетам может также назначаться лицам, производственная деятельность которых требует быстрых сенсомоторных реакций, точной координации движений, повышенного внимания. Клиническая оценка эффективности пиррацетама, проведенная Вороным Л.И. и др. [1988] в климатической барокамере с участием здоровых добровольцев (высота 4500 м)

показала, что использование препарата в дозе 800 мг уменьшило ошибки компенсаторного слежения и ошибки при сложении чисел в режиме дефицита времени, помыслил коэффициент использования кислорода и уровень анаэробно-аэробного перехода. Это объясняется тем, что в условиях действия недостатка кислорода пирацетам улучшает метаболизм нервной клетки, тем самым, повышая резистентность мозга к гипоксии, будучи по химической структуре близок к основному тормозному медиатору - ГАМК.

По медицинским показаниям препарат назначается внутрь (до еды), внутримышечно и внутривенно. При приеме внутрь хорошо всасывается. В организме практически не метаболизируется и выводится почками. Выраженные фармакологические эффекты развиваются через 4-6 дней применения.

Внутрь назначается от 0,8-1,2г до 1,6-2,4г в период острой адаптации к высотной (желательно в дневное время).

Побочные эффекты проявляются в виде нарушения сна, раздражительностью, диспепсических явлений, головокружения, нервозности и т.д. Развитие побочных явлений наиболее характерно для людей с психическими расстройствами.

Представляется более целесообразным сочетанное применение стресс-протекторов типа пирацетама с антиоксидантами или блокаторами Ca^{++} - каналов как профилактические средства при экстремальных ситуациях.

Антиоксиданты.

Антиоксиданты - биологически активные вещества, устраняющие или тормозящие чрезмерно активированные свободнорадикальные реакции и перекисное окисление липидов. Антиоксиданты могут непосредственно взаимодействовать с активными формами кислорода, которые повреждают

многие компоненты клеток, изменяют структуры полиненасыщенных жирных кислот, входящих в клеточные и субклеточные мембраны. Под влиянием активных форм кислорода усиливается перекисное окисление липидов мембран, что повышает их проницаемость, увеличения поступления Ca^{++} внутрь клетки с возрастанием его концентрации в цитоплазме. При этом активируются многие протеолитические ферменты, уугубляются нарушения функции клетки и даже наступает ее гибель.

Антиоксиданты сдерживают эти процессы путем повышения активности антиоксидантных ферментов организма (каталазы, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы и т.д.), ограничения доступности полиненасыщенных жирных кислот для окислителей, изменения структур мембран, а также сдерживая активацию свободнорадикальных реакций ионами железа и меди.

Эти полифункциональные вещества обладают широким спектром физиологического действия, что связывают с их участием в различных видах обмена веществ и выполнением модуляторных функций в организме. Это обусловлено их прямым или косвенным влиянием на синтез и превращение многих биологически активных веществ (аминов, простагландинов, витаминов, гормонов и др.). Кроме того, надо отметить участие антиоксидантов в формировании ряда структурных элементов клетки, в частности, они непосредственно включаются в построение биологических мембран. Наиболее известными антиоксидантами, применяемыми в клинической практике при коррекции гипоксических состояний являются альфа-токоферол, производные 3-оксипиридина и ряд других препаратов.

Альфа-токоферол является синтетическим аналогом витамина E и относится к природным липидрастворимым антиоксидантам. По современным представлениям, физиологическая роль альфа-токоферола в основном состоит в его противокислительном вмешательстве в процессы перекисного окисления в организме, главным образом в те, которые протекают в тканевых липидных

структурах. α -Токоферол связывает пероксидные радикалы полиненасыщенных жирных кислот, прерывая этим цепь свободнорадикальных реакций, предотвращает перекисное окисление липидов. Кроме того, он предупреждает или тормозит окисление селенидов в мембранах митохондрий, поддерживает активность глутатионпероксидазы, активирует синтез гема, гемоглобина и гемсодержащих ферментов (каталазы, пероксидазы). Участвует в пролиферации клеток, в тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточной метаболизма. Препарат предупреждает повышение проницаемости и ломкость капилляров, улучшает питание и сократительную способность миокарда, снижает потребление миокардом кислорода. Биологическая активность того или иного токоферола в значительной степени зависит от его гидрофобной боковой цепи и, в частности, изменение ряда свойств токоферолов связывается с варьированием числа изопреновых группировок их молекул. Здесь усматривается важный структурный компонент взаимодействия токоферолов с фосфолипидами мембран. Сопоставление длины боковой цепи α -токоферола с размерами жирнокислотных частей («хвостов») фосфолипидов дает основание рассматривать их как структурно соответствующие звенья в процессе специфического включения (встраивания) этой части молекулы токоферола в структуру мембраны, точнее, в ее липидный двойной слой.

Как показали многократные исследования, противоякислительная роль α -токоферола сказывается на всех уровнях биологической организации — от субклеточных частей и мембранных образований до организма в целом. Препарат оказывает корригирующее действие на митохондриальные реакции окислительного фосфорилирования в клетках, нарушенные вследствие липопероксидации, так как молекулы этого витамина локализуются в основном во внутренних мембранах митохондрий. Согласно экспериментальным и клиническим данным α -токоферол в условиях функциональной гипоксии препятствует активизации перекисного окисления липидов и накоплению продуктов перекисного окисления липидов в мышечной ткани и плазме крови,

стимулирует накопление АТФ в скелетной мускулатуре, повышает работоспособность (особенно в условиях среднетемпературной гипоксии). Альфа-токоферол может защитить организм от летальных эффектов гипоксии. Предполагается, что фокус этой защиты нацелен на митохондриальную функцию и поддержку резервов высокоэнергетических фосфатных соединений или на синтез РНК в сердце и на анаэробный метаболизм в портальной вене.

Очень ценным свойством токоферола является его способность поддерживать функциональную устойчивость внешней плазматической мембраны клетки. Особенно оно важно для эритроцитов, в наружной мембране которых токоферол присутствует как необходимая составная часть, причем в крови происходит постоянный обмен между этим, мембранным, токоферолом и токоферолом, растворенным в плазме. В настоящее время можно считать доказанным, что токоферол является незаменимым фактором резистентности эритроцитов по отношению к гемолитическим агентам. Так, оценка эффективности применения альфа-токоферола, проведенная в условиях высокогорья Памира на высоте 3600 м, показала, что его корригирующее действие в ранние сроки адаптации связано, в большей степени, со специфической способностью поддерживать устойчивость мембран эритроцитарных клеток [Шаназаров А.С., 1999]. На это указывает достоверное увеличение перекисной резистентности эритроцитов, а именно снижение процента гемолиза красных кровяных клеток после 5-ти дневного приема препарата. Десятидневное назначение препарата на высоте приводило к еще большему повышению устойчивости эритроцитов. При этом, как после 5-ти дневного, так и после 10-ти дневного приема препарата, отмечалось достоверное снижение МДА в эритроцитах, на 27,8 и 61,9%.

α -Токоферол из желудочно-кишечного тракта всасывается медленно и для его абсорбции необходимо наличие желчных кислот. Доза в зависимости от целей назначения колеблется от 50 до 300 мг/сут от 10 дней до 3 мес. Хорошо

переносится, возможны аллергические реакции, при длительном применении повышается риск развития тромбозов.

Олифен. Он относится к группе средств обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью. Благодаря антирадикальным свойствам подавляет реакции свободнорадикального окисления и образование перекисей липидов, способствует разрушению продуктов перекисного окисления. Антигипоксический эффект препарата обеспечивается полифенольным хиноновым компонентом в его структуре, что участвует в дыхательной цепи переноса электронов. Механизм его действия также связан с тем, что в митохондриях поддерживает высокий уровень тканевого дыхания и аэробных процессов, тем самым нивелирует негативные последствия гипоксии.

Благодаря этому повышается толерантность к физическим и умственным нагрузкам при работе в экстремальных условиях.

В целях улучшения адаптации и поддержания работоспособности в условиях высокогорья олифен можно применять внутрь по 0,5-1г 2-3 раза в день в начальный период пребывания (от 3-4 дней до 10-14 дней). В экстренных случаях, возможно внутривенное капельное введение (40-60 кап/мин) 1-3 раза в сутки.

Препарат хорошо переносится, возможны аллергические реакции, диспепсические явления. Необходимо учесть, что в начальный период адаптации олифен может усилить проявления высокогорной эйфории.

Производные 3-оксипиридина (3-ОП). Эти соединения привлекают все большее внимание экспериментальных и клинических фармакологов как эффективные средства коррекции последствий повреждений, в основе которых лежит гипоксический фактор (инфаркты, инсульты, ЧМТ в клинике, модельные гипоксические состояния, интенсивные физические нагрузки, перегревания, переохлаждения и комбинации факторов в эксперименте). Известно, что производные 3-оксипиридина (структурных аналогов витамина В₆) являются

малотоксичными водорастворимыми синтетическими мембраноактивными антиоксидантами - ингибиторами ПОЛ. Они способны изменить физико-химические свойства мембран, липид-белковые взаимодействия, активность мембраносвязанных ферментов и вызывать модификацию рецепторной, метаболической и транспортной функции мембран. Все 3-ОП обладают широким спектром психотропного действия, который, по-видимому, может реализоваться через ГАМК- бензодиазепиновый-Si-ионофорный комплекс. Наряду с этим для некоторых 3-ОП показана антигипоксическая активность, которая более всего проявляется на модели гипобарической гипоксии.

Показано, что все исследованные 3-ОП обладают в разной степени выраженным антигипоксическим действием. Из них наиболее сильным антигипоксантом является сукцинатадержательное производное эмоксинина - мексидол, который проявляет свойственную всем 3-ОП способность лабильзовать мембраны, облегчая тем самым проникновение молекулы сукцината в клетку и ее использование в качестве энергетического субстрата дыхательной цепи. Кроме того, мексидол обладает выраженными антиоксидантными свойствами, угнетает свободнорадикальные процессы и препятствует проявлению прооксидантных свойств сукцината. Все это позволяет ему обеспечивать более высокую степень энергизации митохондрий. Вполне возможно, что и сама янтарная кислота в данном комплексе играет роль межмембранного транспортера, то есть обладает свойством, которое проявляется за счет не связанного с молекулой 3-ОП свободного карбоксила. В силу этих особенностей мексидол имеет несомненные преимущества перед другими 3-ОП, не содержащими в своем составе янтарную кислоту, но также обладающими антигипоксическими свойствами. Базисными механизмами действия производных 3-оксипиридина являются их мембраномодулирующие эффекты, приводящие к структурно-функциональным изменениям в биомембране, а также способность улучшать биоэнергетические процессы в экстремальных ситуациях.

Мексидол эффективен при разных видах гипоксии и превосходит по выраженности эффекта и длительности действия дибунол.

В практике высокогорной медицины мексидол может использоваться при состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей, острым нарушением мозгового кровообращения. Применяется внутривенно струйно (5-7 мин) или капельно со скоростью 60 кап/мин или внутримышечно 100-300 мг в сутки. Доза подбирается индивидуально не больше 800 мг в сутки. Обычно хорошо переносится, у некоторых лиц возможны сухость во рту и тошнота.

Убинон. Из группы антиоксидантов определенный интерес представляет производное бензохинона - кофермент Q или убинон. Кофермент убихинон является переносчиком ионов водорода, как компонент дыхательной цепи. Как антиоксидант выраженно угнетает процессы перекисного окисления липидов и еще оказывает антигипоксическое действие. В качестве средства объемнозряющее адаптационные процессы в условиях высокогорной гипоксии может применяться внутрь в дозах 60-90 мг в сутки в течение от 1-2 до 8-10 недель. Препарат хорошо переносится, возможны диспепсические явления.

Актопротекторы.

Фармакологический класс актопротекторов ("актус" - движение) впервые начал разрабатываться более 20 лет назад на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии СССР и был предназначен для поддержания работоспособности и улучшения функционального состояния человека в экстремальных условиях среды. Эти препараты подобно антигипоксантам являются быстродействующими корректорами метаболизма при гипоксии в ишемии. Их эффекты также проявляются нормализацией энергопродукции и торможением свободнорадикального окисления в клетке. При курсовом применения в экстремальных условиях позитивные эффекты актопротекторов усиливаются, поскольку они ускоряют процессы адаптации, благодаря активации синтеза белка.

Для этой группы препаратов в целом характерно: выраженная антистрессорная активность; комплексное воздействие на метаболизм, приводящее к экономизации обмена веществ при воздействии экстремальных факторов; ускорение восстановления физиологических функций после различных экстремальных воздействий; отчетливое влияние на регенерацию и пролиферацию; активация клеточного генома как биохимическая основа повышения адаптации.

Механизм действия актопротекторов заключается в ингибировании кислородопотребляющих процессов, не сопряженных с фосфорилированием, торможении липолиза, ускорении утилизации лактата, стабилизации клеточных мембран и активации процессов синтеза РНК и белка. А актопротекторное влияние на энергетический фонд сказывается либо за счет большей сохранности макроэргов, либо за счет снижения энергетических запросов мозга и торможения его функциональной активности.

Наиболее изученными актопротекторами являются гутимин, бемитил, бромантан и их сочетание - бромитил.

Гутимин. Он является производным гуанилглютамины. В основе антигипоксической активности производных триазиноидола (антигипоксантов типа гутимина) лежит способность ингибировать активность монооксигеназной системы и ограничивать потребление O_2 на пластические цели, а также оптимизировать энергообеспечение организма путем преимущественного окисления углеводов. Препарат способствует поступлению глюкозы в клетки и ее утилизацию повышенной активностью гексокиназы малатдегидрогеназы, устраняя избыток H^+ в цитозоле клетки. Он активрует процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях увеличивая синтез и тормозя гидролиз АТФ. Увеличение пула АТФ обеспечивает функционирование нейронов и клеток других тканей в условиях гипоксии, также способствует диссоциации оксигемоглобина и тем самым улучшает доставку кислорода тканям. Гутимин поддерживает нормальную структуру клеточных и субклеточных мембран в

результате тормозящего действия на процессы липолиза. Экспериментальное и клиническое изучение гутимины показало, что этот препарат при гипоксии и ишемии способствует нормализации энергетического обмена, тормозит перекисное окисление липидов, активрует антиоксидантные системы. Он эффективен при широком круге расстройств гипоксической и ишемической природы: шоке различного происхождения, дыхательной недостаточности, массивной кровопотере, ишемии и инфаркте миокарда, ишемии мозга и инсульте, гипоксии плода во время беременности и родов и др. При использовании гутимины отмечено повышение физической работоспособности на 50-100% у альпинистов на высоте 4000 м. При острой гипоксии порошок гутимины растворяют в 200-400мл 10% раствора глюкозы и вводят внутривенно в среднем из расчета 4-6мг/кг массы тела.

Амгизол. Это производное диамино-тиодиазола — по фармакодинамике напоминает гутимин. Обладает антигипоксическим и актопротекторным свойствами. Применяется при различных формах гипоксии. При острых проявлениях гипоксии применяется внутривенно из расчета 4-6мг/кг и для этого его порошок растворяют в 200-400мл 10% раствора глюкозы.

Бемитил. Это производное меркаптобензимидазола, является оригинальным актопротектором, который был разработан в НИИ фармакологии АМН СССР и разрешен Государственным фармакологическим комитетом для широкого клинического применения с целью повышения физической и умственной работоспособности человека в условиях отягощающих нагрузок. Бемитил вызывает позитивные эффекты уже при однократном приеме в дозе 500-700мг. Его фармакологический спектр включает: некоторое психостимулирующее, антиастеническое, адаптационное действие; повышение устойчивости организма к функциональной гипоксии, перегреванию; улучшение и восстановление работоспособности при выполнении физических нагрузок в экстремальных условиях.

Бемитил активирует синтез и активность ферментов глюконеогенеза и тем самым увеличивает образование глюкозы и потребление ее мозгом, миокардом и мышцами. В процессе глюконеогенеза ускоряется утилизация молочной кислоты и аммиака в глюкозо-лактатном и глюкозо-аланиновом циклах. Бемитил снижает потребление кислорода тканями, теплопродукцию, расходование энергетических ресурсов на единицу выполненной работы.

Бемитил стимулирует синтез РНК, белков, в том числе митохондриальные процессы окислительного фосфорилирования и образования АТФ. Под влиянием препарата повышается активность супроксилидисмугазы и каталазы.

Усиление реакций синтеза РНК обусловлено способностью бемитила и его аналогов взаимодействовать с геномом различных клеток, что объясняется структурным сходством производных бензимидазола с пуриновыми основаниями нуклеиновых кислот. В спектре механизма действия бемитила отмечается мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие.

Доказано, что бемитил является активным иммуностимулятором как на клеточном, так и на гуморальном уровнях, возможно, это специфическая и обязательная характеристика актопротекторов как таковых. Препарат также обладает выраженным антиадаптационным эффектом. Рассчитанные фармакокинетические константы свидетельствуют об интенсивном распределении бемитила во внутренние органы и ткани, что предполагает возможность некоторой кумуляции препарата в организме и в связи с этим нарастание биологического эффекта при его длительном применении.

Высокая эффективность бемитила в повышении выносливости к интенсивным физическим нагрузкам и сокращении сроков реституции установлена для людей занятых в спорте [Двалишвили Э.Г., 1990; Крыжановский С.А. и др., 1994] и морском деле [Давидок П.П., 1983]. Препарат показан также для психофармакотерапии стресс-реакций у лиц работающих вахтовым методом в условиях высокогорья [Морозов И.С. и др., 1990]. При этом следует учитывать различные варианты астенических

расстройств. Так при стресс-реакциях с преобладанием гипостенических нарушений (чувство слабости, повышенной утомляемости, апатичности) в период срочной адаптации к условиям высокогорья препарат назначается в суточной дозе 250-750 мг (1-3 таблетки) 1-3 раза в день и длительность курса может составлять 2-3 недели. При гиперстеническом варианте астенических проявлений (с раздражительностью и повышенной возбудимостью) следует учитывать возможность усиления, при длительном применении бемитила раздражительности, тревоги, эмоциональной неустойчивости, расстройства сна. В этих случаях временно (на 2-3 дня) препарат отменяют с последующим назначением его в суточной дозе 250-500 мг короткими курсами (3-5 дней) с 2-3 дневными интервалами. При этом варианте целесообразно сочетание бемитила с транквилизаторами (гидазепамом, мебикаром). Необходимо учесть, что без сочетания с психотропными средствами, обладающими психодепримирующим действием, бемитил может назначаться лицам, производственная деятельность которых требует быстрых сенсорных реакций, точной координации движений и повышенного внимания.

Бемитил также способствует существенному улучшению психофизиологических показателей при действии на организм барокамерной гипоксии и отягощающих физических нагрузок. Клиническая оценка эффективности препарата, проведенная этими авторами при испытаниях здоровых добровольцев в климатической барокамере, показала, что бемитил (в дозе 500 мг) уменьшает ошибки компенсаторного слежения, и ошибки при сложении чисел в режиме дефицита времени, повышает коэффициент использования кислорода и уровень аэробно-анаэробного перехода. В условиях барокамерной гипоксии (высота 4500 м) бемитил на 10% повышал умственную работоспособность по тесту перекодировки, сглаживал субъективную симптоматику горной болезни, при дозированной физической нагрузке на 25-30% повышал эффективность внешнего дыхания и на 30% уменьшал прирост лактата в крови [Смирнов А.В. и др., 1990]. Двалишвили Э.Г. [1990] показано,

что у баскетболистов, получавших бемитил, повышался процент попадания по кольцу из игровых (с 55,73 до 63,46%) и из стандартных (с 62,34 до 74,08%) положений, а уровень повышенной работоспособности у этих спортсменов удерживался в течение 10-14 дней. Голубевым В.Н. и Родичкиным П.В. [1998] при оценке влияния препарата на формирование и реализацию адаптационного следа при стандартной велоэргометрической нагрузке у тренированных на выносливость спортсменов выявлена меньшая физиологическая цена деятельности организма по сравнению со спортсменами, специально не занимающимися предельными мышечными нагрузками. При этом авторами установлено, что высокоотренированные на выносливость спортсмены в меньшей степени зависят от фармакологической коррекции, чем нетренированные к предельным нагрузкам.

Шаназаровым А.С. и др. [1988] изучено действие бемитила на антиокислительную активность супероксиддисмутазы (СОД) и некоторые продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови здоровых молодых людей, пребывающих на высоте 2100 м горного региона Тянь-Шаня. Авторами показано, что посредством нормализации активности СОД, сниженной в результате высокогорного стресса, препарат предотвращает значительное увеличение промежуточного продукта ПОЛ - малонового диальдегида в эритроцитарных мембранах и тем самым предотвращает эти клетки от гибели. Также бемитил показал аналогичную эффективность действия на изменения этих показателей и на высоте 3600 м Памира. Так у лиц, принимавших препарат в течение 5-ти дней в высокогорье, наблюдали достоверное снижение содержания МДА в эритроцитах на 30,9%, в плазме крови - на 51,5%, а активность СОД значительно повышалась по отношению ко второму дню и это увеличение составило 37% в эритроцитах, а плазме крови - 34,1%. При этом фармакологическое действие препарата было настолько эффективным, что непосредственно к 15-му дню высокогорной адаптации наблюдалось практически полное восстановление как уровня МДА и

активности СОД, так и перекисной резистентности. После приема бемитила у испытуемых наблюдается достоверное снижение концентрации молочной (на 40,2%) и пировиноградной (на 17,3%) кислот, при этом лактат-пируватный коэффициент восстанавливался до нормы.

Нашими исследованиями показано, что назначение актопротектора бемитила военнослужащим, низкорезистентным к гипоксии, в качестве адаптогенного стимулятора в острый период высокогорной адаптации в значительной мере способствовало улучшению восстановительных процессов метаболизма за счет рационального уменьшения расхода энергетических ресурсов, предупреждало истощение функциональных резервов и срыв адаптации, позволяло общую гипоксическую резистентность организма и тем самым существенно ускорило скорость достижения адаптированности человека и позволило расширить границы его срочной адаптации к комплексу экстремальных факторов большой высоты. Бемитил оказал существенный психостимулирующий и стимулирующий эффекты на процессы внимания и умственную работоспособность человека в условиях высокогорной гипоксии, посредством предупреждения повышения образования билирубина до уровней способствующих его проникновению через гематоэнцефалический барьер. Он также препятствовал значительному накоплению холестерина в крови и тем самым значительно повысил физическую работоспособность испытуемых в высокогорье.

Схема одного пятидневного курса назначения бемитила (в дозе 750 мг в сутки) представляется наиболее эффективной как для сокращения сроков при достижении срочной адаптации к острой фазе высокогорной гипоксии, так и для перевода пассивной формы адаптации в активную. Однако, для повышения выносливости и резистентности организма человека к долговременному пребыванию в высокогорных условиях необходимо увеличить назначение бемитила до 2-х пятидневных курсов с обязательным однодневным интервалом между курсами.

На основе бемитила разработаны комбинации фармакологических средств, эффективные для использования при гипоксическом воздействии. Так, бемитил в сочетании с ноотропом (пиррацетам), предшественниками нуклеотидов (рибоксин), комплексными препаратами, содержащими аминокислоты, витамины, макро- и микроэлементы (панангин, глутамевит) при гипоксии повысил умственную работоспособность на 15%, снизил ошибки на 17% и срывы операторской деятельности на 36%. Физическая работоспособность при этом повышалась на 15%, толерантность миокарда к нагрузкам – на 73%.

Прием бемитила у некоторых людей может сопровождаться неприятными ощущениями в области желудка, тошнотой, раздражительностью, уменьшением глубины и продолжительности ночного сна. Выраженность побочных эффектов уменьшается при назначении короткими курсами по 3-5 дней с перерывами на 2-3 суток.

В наших исследованиях показано, что актопротекторы бемитил, бромантан и их комбинация (бромитил) при вертикальных перемещениях с высоты 1650м над уровнем моря на высоты 2070м и 3750м проявляют заметное корригирующее влияние на операторскую и физическую работоспособность [Кудашев У.К., 1992].

Препарат бромантан является производным 2-аминоадамантана, который повышает физическую и операторскую работоспособность, ускоряет восстановление в обычных и осложненных условиях деятельности. В наших исследованиях препарат использовался в дозе 100мг перед подъемом на высоту 2070м, а затем 50мг на высоте 3750м. В состав бромитила входили бемитил в дозе 125мг и бромантан – 100мг. Испытуемая доза олиwfена равнялась 100мг и препарат применялся по той же схеме, что и другие. Бемитил применялся в дозе 125мг перед подъемом на последнюю высоту с последующим приемом его в половинной дозе. Из апробированных препаратов наиболее оптимальное

корректорное действие на психофизиологическое состояние испытуемых лиц оказывал бемитил.

Изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы при вертикальных перемещениях в горах показало, что у части испытуемых при этом развивается синдром острого утомления миокарда. Проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии актопротекторов на кардиодинамику и по способности к адекватной мобилизации резервов сердечно-сосудистой системы при быстром перемещении из средне- в высокогорье указанные препараты располагаются в следующем порядке: (бромитил > бромантан > бемитил > олифен.)

По совокупности положительных эффектов можно считать, что наиболее эффективное оптимизирующее влияние на функциональное состояние организма, как на психическую (операторскую), так и на физическую работоспособность человека при экстренных перемещениях в горной местности оказывает комбинация бемитила и бромантана (бромитил). В этом качестве могут использоваться также бромантан и бемитил.

В недавних исследованиях [Ильин С.Л., Морозов И.С. и др., 2000] подтверждены полученные нами в горах результаты изучения комбинации бемитила и бромантана. Авторы сообщают, что при сочетании бромантана с бемитилом расширяется спектр применения этих препаратов в условиях чрезвычайных ситуаций. Также выявлено репаративно-восстановительные и иммуностимулирующие качества актопротекторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы сохранения физической и психической деспособности, а порой и самой жизни, при выполнении военной обязанности в экстремальных условиях высокогорья, остаются чрезвычайно актуальными. Несмотря на интенсивные изучения и поиски путей оптимизации адаптационных процессов, в реальности многие вопросы остаются далекими от решения. Что касается фармакологической коррекции и профилактики дизадаптационных состояний, то арсенал лекарственных средств остается достаточно ограниченным, но и о препаратах подобного типа действия мало сведений в научно-доказательной литературе. Вследствие этого при использовании фармакологических средств допускаются неточности, что ведет к неэффективному и небезопасному результату.

В представленных методических рекомендациях обобщены результаты наших исследований в реальных условиях высокогорья, а также приведены данные современной литературы по применению отдельных представителей антигипоксантов, антиоксидантов, ноотропов и актопротекторов для решения вышеуказанной проблемы. Нужно отметить, что выбор того или иного фармакологического средства в конкретной ситуации требует учесть ряд моментов: высоту местности, сезон года, сроки адаптации, скорость подъема, индивидуальные особенности конкретного человека и многое другое. Также следует иметь в виду возможные изменения фармакокинетики препарата, что может отразиться на его фармакодинамике или же модуляцию самого фармакодинамического процесса под влиянием экстремальных факторов. Следовательно, эффективная и безопасная фармакологическая коррекция адаптации человека к конкретным условиям высокогорья предполагает индивидуализированного подхода и чрезвычайно ответственного отношения к выбору лекарственного средства.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Зурдинов А.З. Пути фармакологического повышения устойчивости организма к гипоксии. В книге: «Фармакология и научно-технический прогресс» (Материалы VI съезда фармакологов), Ташкент, 1988, с. 441-442.
2. Ильин С.Л., Сянчина Г.А., Морозов К.С., Утекин Б.А. Фармакологическая коррекция спасателей в чрезвычайных ситуациях. В книге: «Человек и лекарство», Москва, 2000, с. 405.
3. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. Волгоград, 1990, 367с.
4. Крыжановский С.А., Лосев А.С., Богданов Ю.В. Рекомендации по использованию фармакологических средств в предсоревновательном и соревновательном периодах при подготовке к Олимпийским играм 1994-1996 г.г. Методические рекомендации, Москва (Олимпийский комитет России), 1994, 30с.
5. Кундашев У.К. Фармакологическая коррекция работоспособности человека в условиях вертикальных перемещений из среднегогорья в высокогорье. Автореферат диссертации канд. ..., Москва, 1992, 21с.
6. Махновский В.П. Прогностическая оценка и коррекция резистентности организма человека к высокогорной гипоксии. Бишкек, 1998, 214с.
7. Махновский В.П., Илдрисов А.Н., Кундашев У.К., Лабковская Е.Б. Методические рекомендации по проведению экспресс-отбора и фармакологической коррекции военнослужащих, направляемых для выполнения учебно-боевых задач в условиях высокогорья. Бишкек (Министерство обороны Кыргызской Республики) 1998, 10с.
8. Морозов Г.В., Александров Ю.А., Серебрякова Т.В. и др. Применение препарата бемитил в психиатрической практике. Методические рекомендации, Москва, 1987, 15с.
9. Морозов И.С., Зурдинов А.З., Нанашева М.Т. и др. Методические рекомендации по применению ноотропных средств для фармакотерапии стресс-реакций у лиц, работающих вахтовым методом в условиях высокогорья. Фрунзе, 1990, 12с.