

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ЗАСТОСУВАННЯ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ТА НАТРІЮ СУКЦИНАТУ У ФАРМАЦІЇ

Пальчевська Тетяна Андріївна,

к.х.н., доцент

Лисенко Юлія Сергіївна,

Гула Лілія Дмитрівна,

Ражик Анастасія Валентинівна

Студенти

Київський національний університет технологій та дизайну
м. Київ, Україна

Вступ. Одним з пріоритетних напрямків сучасної фундаментальної і практичної медицини є застосування лікарських засобів на основі бурштинової кислоти та її похідних. Бурштинова кислота (**БК**) та її солі (сукцинати) - внутрішньоклітинні метаболіти, важливі проміжні продукти обміну живих організмів, що приймають активну участь у процесах клітинного дихання [1,2]. Вміст БК в плазмі крові людини в нормі становить у середньому 0,5 мг/100 мл, вона добре впливає на обмін речовин, підтримує діяльність ендокринної та нервової системи, що доставляє кисень тканинам, покращує засвоєність поживних речовин, нормалізує рівень медіаторів запалення гістаміну і серотоніну, підвищує мікроциркуляцію в органах і тканинах без зміни системної гемодинаміки. Через дефіцит БК в організмі утворюються вільні радикали, що негативно впливає на здоров'я в цілому.

Бурштинова кислота та її солі, як продукти обміну речовин, володіють потужною захисною дією і є стимуляторами вироблення імунітету до нових для організму шкідливих речовин. Сукцинатовмісні лікарські препарати призначаються з лікувально-профілактичною метою у вигляді замісної, регулюючої і модулюючої терапії в кардіології, неврології, гепатології. Натрію

сукцинат входить до складу ряду лікарських засобів на основі антибіотиків та глюкокортикостероїдів. [3-5].

Проведення аналізу фармакотерапевтичної дії лікарських засобів на основі бурштинової кислоти та її похідних актуальне питання.

Мета роботи. Теоретичне обґрунтування застосування кислоти бурштинової та натрію сукцинату у фармації при різних захворюваннях.

Матеріали та методи. Аналіз літературних джерел за останні роки щодо фармакотерапевтичної дії лікарських засобів з бурштиною кислотою та її похідними.

Результати та обговорення.

Бурштинова (янтарна) кислота, (бутандіова кислота, етан-1,2-дикарбонова кислота) $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ — органічна двохосновна насичена карбонова кислота. Метиленові групи двохосновної бурштинової кислоти мають високу реакційну здатність завдяки впливу карбоксильних груп. Вона утворює два ряди солей сукцинатів. За оцінками 2018 року в усьому світі використання бурштинової кислоти становило від 24 000 до 34 000 тонн на рік, і цей показник має тенденцію до зростання приблизно на 10 відсотків у рік.

Бурштинова кислота може бути синтезована в результаті багатьох хімічних реакцій із акрилової кислоти, акролеїну, етену, етіну; шляхом окислення природної сировини (вугілля, сланці, торф, різні нафтові фракції) або таких органічних сполук, як оцтовий альдегід, фурфурол, бутиролактон, шляхом відновлення маленової або фумарової кислоти, а також БК може бути вироблена з натуральної сировини - при переробці бурштину [2]. Промисловий синтез БК майже в усіх країнах заснований на реакціях каталітичного відновлення малеїнового ангідриду або фумарової кислоти.. В роботах [6,7] з метою отримання бурштинової кислоти каталітичним шляхом проведені дослідження активності гетерогенізованих паладієвих та паладій-ренієвих каталізаторів в реакції гідрування малеїнового ангідриду.

БК є проміжним продуктом циклу трикарбонових кислот [1,2]. Впливаючи на цикл Кребса, вона сприяє зниженню кількості пірувату та

лактату, що утворюються в умовах кисневої недостатності (гіпоксії), - переводить енергетичний обмін в більш економний режим. Сукцинати - це регулятори роботи організму, їх активність пов'язана з виробництвом енергії, що витрачається на життєдіяльність всіх тканин живого організму. Слід відмітити, що механізм виробництва енергії, який використовує сукцинат, працює в сотні разів ефективніше, ніж всі інші механізми виробництва енергії в організмі.

Бурштинова кислота та її похідні широко застосовуються у виготовленні метаболічних медикаментозних засобів, що мають антиоксидантні та антигіпоксичні властивості. Області застосування препаратів БК вельми різноманітні і включають кардіологію, неврологію, ендокринології, токсикологію і наркологію, інфекційні хвороби, педіатрію, відновну медицину. Досить успішно використовують ці препарати в хірургії, пульмонології, гематології, дерматології, акушерстві, гінекології та ендокринології особливо при лікуванні ускладнень цукрового діабету, таких як синдром діабетичної коми та сенсомоторна поліневропатія. Такий широкий спектр застосування БК обумовлено безпосередньою участю сукцината в процесах тканинного дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях, здатність сукцината підтримувати енергосинтезуючу здатність клітин в умовах гіпоксії. На думку Л. Д. Лук'янової [8] саме дефіцит сукцината завжди приводить до розвитку гіпоксії, до порушення субстратної ланки в дихальному ланцюзі мітохондрій.

В роботі [9] було встановлено, що покращення загальної метаболічної ситуації під впливом натрію сукцинату (НС) підтверджувалося зниженням продуктів реакцій перексидного окиснення ліпідів в плазмі крові футболістів та рівня гіперферментемії.

В даний час лікарські засоби (ЛЗ), що містять сукцинати, існують і застосовуються як в пероральній, так і в парентеральній формах.

БК та НС як лікарські засоби можуть застосовуватися в монотерапії, а також в поєднанні з іншими препаратами. Найбільша кількість лікарських засобів це комбіновані системи, що складаються з допоміжних речовин, які

доповнюють, потенціюють дію активних фармацевтичних інгредієнтів, а також покращують переносимість ЛЗ.

Згідно державному реєстру лікарських засобів України у 2020 році серед репрезентованих препаратів є ЛЗ, що містять натрію сукцинат: це сучасні антибіотики (левоміцетин) та глюкокортикостероїди (метипред, солу-метипред, солу-кортеф) [10].

В таблиці наведений перелік ЛЗ з НС, які присутні на вітчизняному фармацевтичному ринку (країни-виробники: Україна та Бельгія), а також препарати російського виробництва: левоміцетин натрію сукцинат та меглюмін натрію сукцинат (реомберин), який відноситься до дезінтоксикаційних засобів. Лікарська форма – розчин для ін’єкцій.

Таблиця

Лікарські засоби, що містять натрію сукцинат

Назва /країна виробник	Склад діючих речовин/ лікарська форма	АТХ / діюча речовина/фармако-терапевтична група
ЛЕВОМІЦЕТИН/ Україна	1 флакон містить хлорамфеніколу натрію сукцинату стерильного у перерахуванні на хлорамфенікол 1,0 г або 0,5 г.	J01BA01/ Хлорамфенікол/ <u>антибіотик</u>
ЛЕВОМІЦЕТИН НАТРІЮ СУКЦИНАТ/ Росія	1 флакон 0,5 г або 1,0 г хлорамфеніколу натрію сукцинату	
МЕТИПРЕД/ Бельгія	1 флакон містить метилпреднізолону натрію сукцинату 1326 мг або 331,5 мг, еквівалентно 1000 мг або 250 мг метилпреднізолону відповідно.	H02AB04 / Метилпреднізолон/ глюкокортикостероїд
СОЛУ-МЕДРОЛ/ Бельгія	1 флакон містить метилпреднізолону у вигляді метилпреднізолону натрію сукцинату 1000 мг/500мг/40мг	
СОЛУ-КОРТЕФ/ Бельгія	1 флакон містить 100 мг у вигляді натрію гідрокортизону сукцинату	H02AB09/ Гідрокортисон / глюкокортикостероїд
РЕАМБЕРИН/ Росія	меглюміну натрію сукцинат (N-метилглюкамін (меглюмін) — 8,725 г, бурштинова кислота - 5,28 г)	B05XA31/ Меглюміну натрію сукцинат /плазмозамінні та дезінтоксикаційні розчини

Меглюміну натрію сукцинат (реамберин), згідно інструкції для медичного застосування ЛЗ - це препарат здатний чинити дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату, як і інших ЛЗ з бурштиною кислотою та натрієм сукцинатом, зумовлений здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук — аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси пероксидного окиснення ліпідів у ішемізованих органах, чинить мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок.

Автори [11] вважають, що сукцинатвмісні препарати здатні компенсувати метаболічний ацидоз, їх застосування супроводжується збільшенням споживання кисню та активацією процесів аеробного окиснення. Основу антигіпоксичних якостей натрію сукцинату становить його здатність відновлювати процеси внутрішньоклітинного аеробного метаболізму завдяки корекції внутрішньоклітинного метаболічного ацидозу та збільшення буферної ємності крові.

Таким чином, як правило, сукцинатвмісні препарати мають антигіпоксичну та антиоксидантну дію, надаючи позитивний ефект на аеробні процеси в клітині, зменшуючи продукцію вільних радикалів і відновлюючи клітинний імунітет підвищуючи їх енергетичний потенціал. Введення натрію сукцинату в лікарські засоби активує ферментативні процеси циклу Кребса, сприяє збільшенню стимулюючої фармакологічної дії і тим самим покращує переносимість хворими побічних процесів лікарських засобів.

Враховуючи корисні унікальні властивості бурштинової кислоти, натрію сукцинату та лікарських засобів на їх основі, можна передбачити їх ефективне застосування сьогодні під час всесвітньої пандемії у боротьбі з коронавірусом COVID-19.

Висновки. Згідно з наведеними даними, препарати бурштинової кислоти та натрію сукцинату знаходять ефективне застосування в багатьох областях медицини. Їх застосування є обгрунтованим та ефективним, як для монотерапії, так і в поєднанні з іншими препаратами, коли вони доповнюють та потенціюють дію останніх.

Список літератури

1. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transfor mations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
2. Основы биоорганической химии (учебное пособие) / Сыровая А.О., Петюнина В.Н., Макаров В.А., Грабовецкая Е.Р., Лукьянова Л.В. – Х: «Полосатая типография». – 2016. – 200 с.
3. Янтарь, янтарная кислота, сукцинаты (монография) / И.С. Чекман, А.О. Сыровая, В.А. Макаров, В.В. Макаров, В.В. Лапшин. – Х.: ТОВ «Планетапринт», 2017. – 107 с.
4. Шахмарданова С.А. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, Я.А. Хананашвили, А.В. Зеленская, Д.А. Нефедов/ Журнал фундаментальной медицины и биологии №3, 2016.- с. 17-30
5. Смирнов А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине/ А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев/ Нефрология. 18(4). 2014.- С.12- 24
6. Пальчевська Т.А. Каталитическое гидрирование малеинового ангидрида в жидкой фазе / Т.А.Пальчевська, Л.В.Богущкая, В.М.Белоусов, Л.А.Зюзя, А.П. Строкань / Катализ и нефтепереработка, № 1, 1995, С.69-72
7. Кривоносова О. В. Бурштинова кислота та її похідні, способи отримання, застосування у фармації / О. В. Кривоносова, Л. О. Зюзя ; наук. кер. Т. А. Пальчевська // Наукові розробки молоді на сучасному етапі : тези доповідей XVI Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та студентів (27-28 квітня 2017 р., Київ). - К. : КНУТД, 2017. - Т. 1 : Сучасні матеріали і технології

виробництва виробів широкого вжитку та спеціального призначення. - С. 554-555.

8. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2011; 1: 3—19.

9. Чернів О. В. Вплив курсового призначення сукцинату натрію на функціональний стан та загальну фізичну працездатність організму футболістів під час навчально-тренувальних зборів Науковий журнал «Sciencerise» Medical Science №9/3 (14) 2015. С.16-24. doi: 10.15587/2313-8416.2015.50256

10. Державний реєстр лікарських засобів України 2020 Інформаційний фонд [Електронний ресурс] Режим доступу: Пошук лікарських засобів <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>

11. Орлов Ю.П. Роль сукцинатов при критических состояниях / Ю. П. Орлов, Н.В. Говорова / *Общая реанимация* 10(6) 2014. - С. 65-78 http://dx.doi.org/10.15360/1813_9779_2014_6_65-78