



Возможности медикаментозной коррекции напряжения кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В.Г. Кулес, А.Б. Прокофьев, О.А. Горошко, О.А. Чеча

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: Горошко Ольга Александровна, elmed@yandex.ru

При гипоксических состояниях различного генеза уменьшается сродство гемоглобина к кислороду за счет увеличения синтеза 2,3-дифосфоглицерата. Курсовое введение этилметилгидроксипиридина малата способствует восстановлению активности 2,3-ДФГ и нормализации парциального напряжения кислорода крови пациентов ХСН в течение 5 дней.

Ключевые слова: 2,3-дифосфоглицерат, гипоксия, хроническая сердечная недостаточность, кислород, этилметилгидроксипиридина малат.

Проблема фармакологической коррекции гипоксии, являющейся универсальным процессом на уровне клетки при всех критических состояниях, относится к числу приоритетных [1, 2]. Для купирования негативных изменений в органах, возникающих при критических состояниях организма, необходимо обеспечить как минимум раннюю коррекцию энергетического обмена и восстановления гомеостаза клеточных и субклеточных мембран [3, 4]. По мнению ряда авторов [5], одними из самых перспективных фармакологических классов для неотложной медицины являются антигипоксанты. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали, что наличие антиоксидантных свойств у большинства препаратов мета-

болического действия усиливает их антигипоксический эффект [5- 8].

Индукция лекарственными средствами активности АТФ и 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) может быть полезной при отделении 4-х атомов кислорода от 4-х глобул гемоглобина у тяжелых больных с ХОБЛ или у кардиологических больных [9-11]. Однако работы, изучающие влияния лекарственных средств на активность 2,3-ДФГ, немногочисленны.

В связи с этим, **целью** нашей работы было изучение влияния курсового внутривенного введения лекарственного средства этилметилгидроксипиридина малата на содержание 2,3-ДФГ и напряжение кислорода в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы

Перед началом работы выполнялось исходное измерение напряжения кислорода (pO_2) крови и содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах пациентов ХСН II-IV ФК. Оценивалась динамика данных показателей после курсового внутривенного применения этилметилгидроксипиридина малата через 5 и 10 дней. Сравнение проводили с пациентами ХСН, которым не вводился данный препарат.

Обследовано 36 мужчин с хронической сердечной недостаточностью, II-IV ФК, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ГКБ № 23 им. «Медсантруд» ДЗМ». Пациенты были разделены на 2 группы. Группу контроля составили 15 человек (по 5 человек каждого ФК), которые получали стандартную фармакотерапию ХСН. В основную группу вошли 21 пациент (по 7 человек каждого ФК), которым к стандартной терапии добавляли внутривенные инфузии этилметилгидроксипиридина малата. Всем пациентам проводился забор крови из периферической вены до и после в/в введения этилметилгидроксипиридина малата. Первый забор крови – исходный – выполняли утром, натощак. Забор крови осуществляли в гепаринизированную пробирку из периферической вены в объеме 5 мл. Ежедневно, в одно и то же время, вводили струйно внутривенно 100 мг этилметилгидроксипиридина малата (препарат разрешен к внутривенному введению у пациентов с нарушением кровообращения и дисциркулярной энцефалопатией, согласно утвержденной МЗ РФ инструкции по применению препарата). Курс состоял из 10 дней. Контрольный забор крови осуществляли через 30 мин после первого введения, а также на 5-й и 10-й дни лечения.

Определение уровня 2,3-ДФГ в цельной крови производили ферментным методом с использованием набора реагентов фирмы «Rosh», кат. № 10 148 334 001, Германия. Содержание 2,3-ДФГ рассчитывали в г/л цельной крови.

Напряжение кислорода в венозной крови (mmHg) измеряли на газовом анализаторе Stat Profil pH/Ox Ultra (США). Образец крови тщательно перемешивали. Анализ проводили в пределах 15 мин с момента отбора.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проводились с использованием программных пакетов EXCEL 7.0, Statistica 6.0. Достоверность различий рассчитывали по парному критерию t-Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований

У пациентов со II и III ФК ХСН исходные значения 2,3 ДФГ были несколько выше нормальных величин, а уровень pO_2 крови снижен. Наибольшее нарушение кислородтранспортной функции отмечалось у пациентов с IV ФК, у которых отмечалось трёхкратное снижение содержания 2,3 ДФГ, а уровень парциального напряжения кислорода крови был снижен на 23%.

Через 30 мин после внутривенного введения 100 мг этилметилгидроксипиридина малата у пациентов с ХСН II и III ФК концентрация органического фосфата достоверно снижалась до нормальных значений и достоверно повышалось парциальное напряжение кислорода крови. У больных с IV ФК ХСН концентрация 2,3-ДФГ достоверно повышалась, а напряжение кислорода в крови увеличивалось статистически значимо (табл. 1).

Таблица 1

Показатели системы транспорта кислорода до и после введения этилметилгидроксипиридина малата (1 день лечения)

Тяжесть заболевания	2,3 ДФГ, г/л крови		рО ₂ , ммНг	
	До в/в введения	После в/в введения	До в/в введения	После в/в введения
II ФК ХСН	0,44±0,038	0,35±0,02*	31,5±1,77	38,8±1,67*
III ФК ХСН	0,51±0,043	0,38±0,01*	30,7±1,62	35,4±1,43*
IV ФК	0,23±0,022	0,35±0,03*	27,3±1,25	33,7±1,36*

Примечание: * – различия с исходными данными статистически значимы (p=0,01).

Таблица 2

Показатели 2,3-ДФГ и рО₂ у больных ХСН через 5 дней лечения

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	II ФК ХСН	III ФК ХСН	IV ФК ХСН	II ФК ХСН	III ФК ХСН	IV ФК ХСН
2,3 ДФГ, г/л крови (до начала лечения)	0,44±0,038	0,51±0,043	0,23±0,022	0,42±0,032	0,53±0,034	0,25±0,027
2,3 ДФГ, г/л крови (через 5 дней)	0,40±0,027	0,43±0,036	0,32±0,024*	0,45±0,026	0,51±0,029	0,28±0,022
рО ₂ , ммНг (до начала лечения)	31,5±1,77	30,7±1,620	27,3±1,25	30,5±1,73	30,0±1,44	26,1±1,21
рО ₂ , ммНг (через 5 дней)	35,7±1,23*	34,8±1,418*	32,8±1,17*	32,4±1,50	31,9±1,47	28,3±1,30

Примечание: * – различия с исходными данными статистически значимы (p=0,01).

У пациентов основной группы после 5 дней лечения выявлено достоверное увеличение уровня 2,3-ДФГ только у больных с IV ФК, тогда как показатели парциального напряжения кислорода статистически значимо увеличились у больных всех ФК. В контрольной группе изменения были незначительными и статистически недостоверными (табл. 2).

После 10 дней лечения в основной группе сохранялось достоверное уве-

личение значений 2,3-ДФГ по сравнению с исходными данными у пациентов с ХСН IV ФК. Напряжение кислорода продолжало нарастать и увеличилось по сравнению с исходными значениями (на 20-22% у больных с II и III ФК, на 30% - с IV ФК), также статистически значимо. В контрольной группе отмечалось достоверное увеличение рО₂, хотя менее выраженное, чем в основной группе (на 15-20% от исходного состояния (табл. 3)).

Показатели 2,3-ДФГ и pO_2 у больных ХСН через 10 дней лечения

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	II ФК ХСН	III ФК ХСН	IV ФК ХСН	II ФК ХСН	III ФК ХСН	IV ФК ХСН
2,3 ДФГ, г/л крови (до начала лечения)	0,44±0,038	0,51±0,043	0,23±0,022	0,42±0,032	0,53±0,034	0,25±0,027
2,3 ДФГ, г/л крови (через 10 дней)	0,38±0,021	0,40±0,031	0,35±0,024*	0,45±0,026	0,51±0,029	0,28±0,022
pO_2 , ммНг (до начала лечения)	31,5±1,77	30,7±1,62,	27,3±1,25	30,5±1,73	30,0±1,44	26,1±1,21
pO_2 , ммНг (через 10 дней)	38,9±1,18*	37,7±1,20*	35,8±1,03*	35,2±1,36*	36,3±1,32*	30,5±1,27*

Примечание: * – различия с исходными данными статистически значимы ($p=0,01$).

Обсуждение результатов

Результаты исследования показывают, что у тяжелых больных с IV степенью ХСН компенсаторный механизм развития гипоксии ослаблен, что заметно по снижению содержанию 2,3-ДФГ и низкому напряжению кислорода в крови. После введения этилметилгидроксипиридина малата концентрация этого органического фосфата повышается, уменьшается сродство гемоглобина к кислороду и, соответственно, увеличивается напряжение кислорода в крови.

Таким образом, внутривенное введение препарата по-разному влияет на уровень 2,3-ДФГ у больных с различными ФК ХСН. Данную реакцию можно, по-видимому, объяснить не только нормализацией 2,3-ДФГ, но и корригирующим влиянием этилметилгидроксипиридина малата на дисметаболические явления в организме, одним из механизмов которого выступает восстановление процессов газообмена и оксигенации

крови в лёгких [8]. Через 5 дней применения препарата зафиксировано достоверное повышение уровня 2,3-ДФГ до нормальных значений в основной группе только у больных IV ФК ХСН, что не отмечалось в контрольной группе. Однако, что очень важно, введение препарата способствовало нормализации данного показателя у пациентов II и III ФК ХСН.

Через 10 дней в контрольной группе также зафиксировано достоверное увеличение pO_2 , что можно объяснить активным стандартным лечением ХСН, приводящим к увеличению оксигенации крови.

Заключение

Впервые установлено, что курсовое введение этилметилгидроксипиридина малата способствует восстановлению активности 2,3-ДФГ и нормализации парциального напряжения кислорода крови пациентов ХСН II-IV ФК уже через 5 дней лечения, что не отмечалось у паци-

ентов контрольной группы (приоритет на изобретение № 2013135976/20 (053994) от 30.07.2013 «Способ модуляции системы газообмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью»).

Список литературы

1. *Лукьянова Л.Д.* Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. В кн: Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. - М. 2002. С. 22-34.
2. *Смирнов А.В., Криворучко Б.И.* Антигипоксиканты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. 1998. № 2. С. 50-55
3. *Неговский В.А., Золотокрылина Е.С.* Постреанимационная болезнь. - М.: Медицина. 1987. 480 с.
4. *Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В.* Антигипоксиканты: состояние и перспективы // Эксперим. и клин. фармакология. 1998. № 61(4). С. 72-79.
5. *Лукьянова Л.Д.* Новые подходы к созданию антигипоксикантов метаболического действия // Вестник Росс. Акад. Мед. наук. 1999. № 3. С. 18-25.
6. *Столярова В.В.* Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга // Эксперим. и клин. фармакология. 2001. № 64(6). С. 31-33.
7. *Горошко О.А., Чеча О.А., Демченкова Е.Ю.* Способность цитофлавина влиять на антиоксидантную систему защиты организма // Биомедицина. 2011. № 4. С. 71-72.
8. *Каргаева Т.Н.* Изучение фармакологической активности этоксида при оксидативно-токсическом сердечно-лёгочном поражении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск. 2011. 23 с.
9. *Байшукурова А.К.* Образование 2,3-ДФГ в эритроцитах при экспериментальных воздействиях, изменяющих условия транспорта кислорода // дисс. к.б.н. Ленинград. 1983. 135 с.
10. *Рядовой Г.В.* Содержание 2,3-ДФГ и его влияние на сродство к гемоглобину кислорода у больных после операции на открытом сердце // Анестезиология и реаниматология. 1990. № 5. С. 31-34.
11. *Киреев Р.А., Курмачева Н.А., Игнатов В.В.* Перекисное окисление липидов антиоксидантная защита и содержание 2,3-дифосфоглицерата у детей, больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2001. № 1. С. 13-14.

Possibilities of medicamentous correction of tension of oxygen in blood at patients with chronic heart failure

V.G. Kukes, A.B. Prokofiev, O.A. Goroshko, O.A. Checha

Under hypoxic conditions of different genesis decreases the affinity of hemoglobin for oxygen by increasing the synthesis of 2,3-diphosphoglycerate. Course administration ethylmethylhydroxypyridine malate promotes restoration of activity of 2,3-DPG and the normalization of blood oxygen tension in patients with CHF for 5 days.

Key words: 2,3-biphosphoglycerat, hypoxia, chronic heart failure, oxygen.