

СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ*

В. Кукес¹, академик РАН, профессор,
А. Прокофьев^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
А. Жестовская¹,
В. Смирнов^{1,2}, кандидат фармацевтических наук,
Л. Павлова¹, кандидат медицинских наук,
О. Горюшко², кандидат фармацевтических наук,
О. Чеча², кандидат биологических наук
¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
²Научный центр экспертизы средств
медицинского применения, Москва
E-mail: a.s.zhestovskaia@gmail.com

В функциональной системе организма для обеспечения оптимального уровня кислорода в крови большую роль играет 2,3-дифосфоглицерат, регулирующий диссоциацию оксигемоглобина в легких. Этилметилгидроксипиридина малат влияет на содержание кислорода в крови, уменьшая выраженность гипоксии.

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодно от ССЗ умирает больше людей, чем от любой другой болезни. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, в 2008 г. от ССЗ умерло 17,3 млн человек, а в 2030 г. эта цифра возрастет до 23,6 млн человек [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, который развивается в исходе различных ССЗ, в результате чего уменьшается способность сердца к наполнению или опорожнению, что обусловлено повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем. Основные проявления ХСН — одышка, сердцебиение, повышенная утомляемость, ограничение физической активности, связанные с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто — с задержкой жидкости в организме. Выраженность симптомов может варьировать от минимальных, возникающих только при выполнении значительных нагрузок, до тяжелой одышки в состоянии покоя и выраженных отеков [2].

Для описания выраженности симптомов сердечной недостаточности (СН) традиционно используют функциональные классы (ФК) Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Именно на основании этой классификации отбирали больных для участия в большинстве рандомизированных испытаний. У больных с I ФК какие-либо симптомы, связанные

с заболеванием сердца, отсутствуют, а у больных с II, III и IV ФК имеются соответственно незначительные, умеренные или выраженные симптомы СН.

Классификация СН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [3]:

- I ФК — имеется заболевание сердца, но оно не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает сильной усталости, сердцебиения и одышки;
- II ФК — заболевание сердца приводит к легкому ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение или одышку;
- III ФК — заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Активность менее обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку;
- IV ФК — заболевание сердца приводит к тяжелому ограничению любой физической активности. Симптомы СН и стенокардия появляются в покое. При любой активности симптомы усиливаются.

Развитие гипоксии у пациентов с ХСН является необратимым процессом. Проблема медикаментозной коррекции этого универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к наиболее важным [4, 5]. Именно поэтому необходимо максимально раннее обеспечение коррекции энергетического обмена и восстановления гомеостаза на уровне клеточных и субклеточных мембран для предотвращения и торможения развития негативных процессов, возникающих при критических состояниях организма [6, 7]. По мнению Л.Д. Лукьяновой и соавт. [8], антигипоксанты — группа лекарственных средств, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии, — одни из самых перспективных лекарственных препаратов, применяемых в неотложной медицине. По данным клинических и экспериментальных исследований, у большинства препаратов метаболического действия наличие антиоксидантных свойств усиливает антигипоксический эффект [9].

В условиях дефицита кислорода и, в частности, при ишемии миокарда ключевую роль в патогенезе повреждения кардиомиоцитов играет активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Исходя из этого, логично полагать, что применение антиоксидантов обеспечивает защиту ишемизированного миокарда. Основной причиной и обязательным условием активации ПОЛ является нарастание метаболического ацидоза. В условиях недостатка кислорода и энергообеспечения клетки наблюдается активация «запасных» механизмов выработки энергии, и прежде всего гликолиза. Эти процессы приводят к накоплению недоокисленных продуктов и снижению уровня pH в клетке. Одним из способов уменьшения метаболического ацидоза и пролонгации процесса выработки энергии является использование интермедиатов цикла Кребса [10].

Особенно актуально использование легкоусвояемого интермедиата — малата, занимающего ключевое положение в малат-оксалоацетатном цикле. Малат является единственным субстратом цикла Кребса, способным в низких концентрациях восстанавливать цитохром b5 в присутствии НАДН. Малат, проникая внутрь митохондрий, сбрасывает электроны на дыхательную цепь и превращается в оксалоацетат, который вновь трансформируется в малат, повышая тем самым коэффи-

* Патент №2526185 от 25.06.2014.

циент дыхательного контроля митохондрий, что в свою очередь приводит к пролонгации энергопродукции ишемизированной клетки и является ключевой задачей для обеспечения ее выживаемости [10].

С учетом этих свойств перспективной представлялась разработка лекарственного препарата на основе 3-оксипиридина и малата. В 1993 г. акад. Л.Н. Серновым и соавт. был синтезирован и изучен 2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридин [11], позже получивший название Этоксидол.

Первичные исследования Этоксидола показали его способность уменьшать размеры зоны некроза через 4 ч после окклюзии коронарной артерии у крыс, оказывать положительное влияние на течение ранних постокклюзионных и реперфузионных аритмий, а также доказали его антифибрилляторный эффект и улучшение показателей кардиогемодинамики при острой ишемии миокарда [12].

Дальнейшее исследование эффективности и безопасности Этоксидола проводилось в 2004–2007 гг. в ВНЦ БАВ, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, в Пятигорском медико-фармацевтическом институте. Были обнаружены антигипоксический эффект препарата на моделях гипоксической, гипобарической, гемической гипоксии, лигирования трахеи у мышей, а также его способность повышать порог ишемии миокарда у бодрствующих кроликов при сужении просвета коронарной артерии – способность оказывать антиангинальный эффект. В экспериментах на собаках при моделировании острой ишемии миокарда Этоксидол уменьшал метаболический аци-

доз при регионарных нарушениях гемодинамики и концентрацию эксцесс-лактата в крови, оттекающей из зоны ишемии, повышал ретроградное давление и улучшал коллатеральное коронарное кровоснабжение. Также у Этоксидола обнаружен гиполипидемический эффект в условиях экспериментальной гиперлипидемии – наблюдалось снижение в крови уровня триглицеридов и холестерина, атерогенных липопротеидов. При изучении общетоксического действия на крысах и собаках препарат не проявил токсических эффектов в высоких дозах [13], аллергизирующих и иммунотоксических свойств, не было также обнаружено мутагенного, тератогенного и эмбриотоксического действия.

В функциональной системе организма человека для обеспечения оптимального уровня кислорода в крови наряду с гемоглобином большую роль играет 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ), регулирующий диссоциацию оксигемоглобина на гемоглобин и кислород в зависимости от парциального давления кислорода в легких. В норме у здоровых людей активность 2,3-ДФГ понижена, повышение его концентрации происходит при гипоксии и нарушениях метаболизма.

Уменьшение парциального давления кислорода в крови приводит к повышению уровня лактата, активированию гликолиза, понижению рН среды, что способствует ускорению синтеза в эритроцитах 2,3-ДФГ и АТФ с повышением их концентрации. 2,3-ДФГ посредством присоединения к молекуле гемоглобина облегчает отдачу последним кислорода, увеличивается скорость его деоксигенации, что, в свою очередь,

приводит к усилению отдачи кислорода кровью в капиллярах, повышению его парциального давления, уменьшению симптомов гипоксии, т.е. происходит процесс естественной компенсации гипоксии в организме.

У пациентов, страдающих ХСН, сахарным диабетом, анемией и другими заболеваниями, сопровождающимися гипоксией, в первую очередь важно обеспечить нормальную работу системы транспорта кислорода. За счет усиления диссоциации оксигемоглобина медикаментозным путем можно значительно увеличить отдачу кислорода кровью в капиллярах. В связи с этим большое значение имеет применение лекарственных средств, активирующих синтез 2,3-ДФГ и, как следствие, повышающих напряжение кислорода в крови [14, 15]. Поскольку антиоксидантные препараты зачастую обуславливают и антигипоксический эффект, акад. В.Г. Кукесом и соавт. было доказано, что, влияя на кислородтранспорт-

ЭТОКСИДОЛ® БИОХИМИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЛЯ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- антиоксидант нового поколения
- синегрия ноотропных компонентов
- кислороднезависимый метаболизм
- максимум АТФ в одной молекуле
- не содержит стабилизаторов
- доказанно снижает холестерин

МЕДИМЭКС

ЗАО «Медимэкс»

(патентообладатель, размещение производства)

Россия, г. Курган, ул. Половинская, 10а, оф. 2

Тел./ факс (3522) 248-321, 248-661

ную функцию гемоглобина с помощью Этоксидола, можно изменять содержание кислорода в крови, а следовательно, уменьшать выраженность гипоксии, т.е. действие антиоксиданта направлено на разрушение перекисных соединений и активных форм кислорода, которые вызывают ацидоз. При уменьшении ацидоза и восстановлении рН среды до физиологических значений синтез 2,3-ДФГ замедляется. В данном случае Этоксидол благодаря своим антиоксидантным свойствам способствует регуляции парциального давления кислорода и восстановлению процессов метаболизма.

У пациентов с ХСН II и III ФК, с ненарушенной естественной компенсаторной реакцией синтез, а следовательно, и концентрация 2,3-ДФГ уменьшается, поскольку скорость гликолиза падает, происходит восстановление рН среды до физиологических значений, при этом парциальное давление кислорода нарастает. Результаты исследования [16] показали (табл. 1 и 2), что через 30 мин после внутривенного введения 100 мг Этоксидола у пациентов с ХСН II–IV ФК достоверно увеличивается ($p < 0,05$) парциальное напряжение кислорода крови. В течение 10-дневного курса (контроль показателей напряжения кислорода – pO_2 и 2,3-ДФГ в цельной венозной крови через 30 мин после введения в 1-й, 5-й и 10-й дни применения препарата) применения Этоксидола у пациентов с ХСН II и III ФК наблюдалась тенденция к снижению концентрации 2,3-ДФГ, а у пациентов с ХСН IV ФК – к ее повышению. У всех пациентов к 5-му дню исследования концентрация 2,3-ДФГ возвращается к норме. Показатели pO_2 увеличивались после 1-го введения на 20–22% у пациентов с ХСН II и III ФК и на 30% – у пациентов с ХСН IV ФК. Нормальные показатели pO_2 наблюдались только у пациентов со ХСН II ФК к 5-му дню исследования. У пациентов с ХСН IV ФК компенсаторный механизм развития гипоксии ослаблен, о чем свидетельствуют пониженная концентрация 2,3-ДФГ и низкое напряжение кислорода в крови. После введения Этоксидола концентрация 2,3-ДФГ увеличилась, сродство гемоглобина к кислороду уменьшилось и, соответственно, выросло напряжение кислорода в крови. Важно отметить, что введение препарата способствовало нормализации данных показателей у пациентов с ХСН II и III ФК. Такая реакция объясняется корригирующим влиянием Этоксидола на дисметаболические явления в организме, одним из механизмов которого выступает восстановление процессов газообмена и оксигенации крови в легких [17].

Таким образом, акад. В.Г. Кукес и соавт. впервые установили, что курсовое введение Этоксидола способствует восстановлению синтеза 2,3-ДФГ и нормализации парциального напряжения кислорода в крови пациентов с ХСН II–IV ФК уже через 5 дней лечения. По результатам этого исследования был получен патент №2526185 от 25.06.2014 «Способ повыше-

Таблица 1

Напряжение кислорода в крови пациентов с ХСН до и после курсового внутривенного введения Этоксидола

ФК ХСН (по NYHA)	pO_2 , мм рт. ст.			
	исходно	1-й день	5-й день	10-й день
II	31,50±1,77	38,80±1,67*	35,70±1,23*	38,90±1,18*
III	30,70±1,62	35,40±1,43*	34,80±1,42*	37,70±1,20*
IV	27,30±1,25	33,70±1,36*	32,80±1,17*	35,80±1,03*

Примечание. * – различия по сравнению с исходными данными статистически значимы: $p=0,05$ (здесь и в табл. 2).

Таблица 2

Значения 2,3-ДФГ в крови пациентов с ХСН до и после курсового внутривенного введения Этоксидола

ФК ХСН (по NYHA)	2,3-ДФГ, г/л			
	исходно	1-й день	5-й день	10-й день
II	0,440±0,038	0,35±0,02*	0,400±0,027	0,380±0,021
III	0,510±0,043	0,38±0,01*	0,430±0,036	0,400±0,031
IV	0,230±0,022	0,35±0,03*	0,320±0,024*	0,350±0,024*

ния напряжения кислорода в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью». Результаты этого исследования могут быть использованы для повышения эффективности лечения пациентов с ХСН II ФК и выше различного генеза путем включения в комплексную терапию антиоксиданта Этоксидол.

* * *

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Литература

- ВОЗ. Информационный бюллетень №317. Январь 2015 г.
- Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия / М: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 308.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. J. Heart Fail. – 2008; 10: 933–89.
- Лукиянова Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. В кн. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / М., 2002; с. 22–34.
- Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиол. и реаниматол. – 1998; 2: 50–5.
- Лукиянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксанты: состояние и перспективы // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998; 61 (4): 72–9.
- Неговский В.А., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь / М.: Медицина, 1987; с. 480.
- Лукиянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестник РАМН. – 1999; 3: 18–25.
- Столярова В.В. Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга // Эксперим. и клин. фармакол. – 2001; 64 (6): 31–3.
- Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда / М.: Антекс, 1993; 254 с.

11. Сернов Л.Н. и др. Производные оксипиридинкарбоновых кислот как перспективный класс химических соединений. Международная научная конференция. Екатеринбург, 1994; 18 с.

12. Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Купавна, 1994; 18 с.

13. Березовская И.В. и др. Доклиническое исследование общетоксического действия Этоксидола // Токсикол. вестн. – 2010; 5: 42.

14. Байшукурова А.К. Образование 2,3-ДФГ в эритроцитах при экспериментальных воздействиях, изменяющих условия транспорта кислорода. Дис. ... канд. биол. наук. Ленинград, 1983; 135 с.

15. Рядовой Г.В. Содержание 2,3-ДФГ и его влияние на сродство к гемоглобину кислорода у больных после операции на открытом сердце // Анестезиол. и реаниматол. – 1990; 5: 31–4.

16. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Горошко О.А. и др. Влияние этилметилгидроксипиридинамалата на напряжение кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. – 2013; 3: 18–22.

17. Каргаева Т.Н. Изучение фармакологической активности этоксидола при оксидативно-токсическом сердечно-легочном поражении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2011; 23 с.

A PROCEDURE FOR INCREASNG BLOOD OXYGEN TENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Professor V. Kukes¹, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences; Professor A. Prokofyev^{1,2}, MD; A. Zhestovskaya¹; V. Smirnov^{1,2}, Candidate of Pharmaceutical Sciences; L. Pavlova¹, Candidate of Medical Sciences;

***O. Goroshko²**, Candidate of Pharmaceutical Sciences; **O. Checha²**, Candidate of Biological Sciences*

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Research Center for Examination of Medical Products, Moscow

2,3-diphosphoglycerate regulating oxyhemoglobin dissociation in the lung plays a large role in the body's functional system to ensure the optimal level of blood oxygen. Ethylmethylhydroxypyridine malate affects blood oxygen levels, reducing the degree of hypoxia.

Key words: chronic heart failure, 2,3-diphosphoglycerate, ethylmethylhydroxypyridine malate, metabolism, hypoxia.