

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА “МЕКСИДОЛ” И ИЗОТЕРМИЧЕСКОГО РЕЖИМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БАРБИТУРАТНОЙ КОМЫ

Ю.Ю.Ивницкий, В.Л.Рейнюк, Т.В.Шефер

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

При моделировании тиопенталовой комы у крыс препарат “Мексидол” обеспечивал увеличение артериовенозного градиента P_{O_2} и сокращал проявления метаболического ацидоза. Поддержание нормальной температуры тела путем внешнего согревания (“изотермический режим”) корригировало проявления респираторного ацидоза. Как изотермический режим, так и мексидол на $1/4$ восстанавливали потребление кислорода организмом. При этом наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости с 42 до 50%. При комбинированном применении этих двух терапевтических агентов усиливалось антиацидотическое действие и выживаемость возрастала до 92%. Установлено, что гипотермия снижает терапевтическое действие препарата “Мексидол” при барбитуратной коме.

Ключевые слова: *барбитуратная интоксикация, гипотермия, потребление кислорода, кислотно-основное состояние, мексидол*

Гипотермия характерна для начального периода барбитуратной интоксикации. Ее возможными причинами являются нарушение терморегуляторного ответа на среду [4,6] и снижение термогенеза [11]. Характерное для операционной анестезии снижение температуры тела на 2°C может соответствовать ухудшению клинического исхода [9,12]. Было предложено восстанавливать температуру “ядра” тела при барбитуратной интоксикации [5]. Пре- или интраоперационное согревание оказалось более эффективным ввиду характерной для комы централизации кровообращения [13].

При концентрациях барбитуратов, возможных *in situ*, отмечено снижение содержания интермедиатов цикла Кребса в головном мозге [10]. При барбитуратной коме интенсивность клеточного дыхания может ограничиваться доступными интермедиатами цикла Кребса и корригироваться их введением в организм извне [2,8]. Гипотермия может замедлять резорбцию экзогенных карбоновых кислот и их включение в цикл Кребса. В этом случае поддержание нормальной температуры тела путем внешнего согревания (“изотермический режим”) может по-

высить эффективность средств метаболической терапии барбитуратной интоксикации.

Целью настоящей работы являлась оценка терапевтического эффекта комбинированного применения препарата “Мексидол” и изотермического режима при моделировании барбитуратной комы у крыс.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Самок белых крыс массой 100-120 г случайным образом распределили на 5 групп. В 1-ю группу вошли интактные животные. У крыс опытных групп моделировали барбитуратную кому с помощью тиопентала натрия (ТН). Во 2-й группе лечения не проводилось. Животные 3-й группы получали мексидол. В 4-й группе использовали изотермический режим. Крысы 5-й группы получали комбинированное лечение с помощью мексидола и изотермического режима.

В 16 опытах 1-й серии изучали влияние мексидола и/или изотермического режима на динамику температуры тела и потребления кислорода организмом. Измерения проводили перед введением ТН (исходный уровень) и в течение

3 ч с интервалом 30 мин. Мексидол вводили после 2-го измерения, изотермический режим применяли после введения ТН. Животных, погибших в течение 3 ч после введения ТН, заменяли: численность крыс в каждой экспериментальной группе в опытах I серии составила 16.

В 11 опытах II серии изучали потребление кислорода и экскрецию диоксида углерода с выдыхаемым воздухом. Метаболические показатели определяли перед введением ТН (исходный уровень) и через 3 ч после него. Данные, полученные от крыс, погибших в течение 3 ч, не использовали.

В 8 опытах III серии изучали влияние ТН и/или терапевтических агентов на кислотно-основное состояние и газовый состав крови. Пробы отбирали через 3 ч после введения ТН. Погибших в течение 3 ч животных заменяли. Численность каждой экспериментальной группы составила 8.

Опыты проводили в разное время года, поэтому выживаемость не была одинаковой по сериям.

Для моделирования барбитуратной комы ТН ("Киевмедпрепарат") вводили в дозе 75 мг/кг (соответствовало LD_{50}) в виде водного раствора в объеме 10 мл/кг массы. Мексидол (фармакопейный 5% ампульный раствор; "Фармасофт") вводили однократно в дозе 5 ммоль/кг в объеме 26.1 мл/кг массы тела через 30 мин после ТН. Дозу мексидола определяли по ранее полученным данным [1]. Животные других групп получали растворитель (дистиллированную воду в объеме 26.1 мл/кг массы). Все препараты вводили внутривенно.

Для поддержания температуры тела, приближенной к исходной ($\pm 1^\circ\text{C}$), животных после введения ТН помещали на 3 ч в термостатирующее устройство ("TSE GmbH"), представляющее собой бокс емкостью 60 л, вентилируемый подогретым до 34°C воздухом (изотермический режим). Остальные крысы содержались при $18-20^\circ\text{C}$.

Ректальную температуру определяли ртутным термометром с ценой деления шкалы 0.1°C .

Потребление кислорода (Q_{O_2}) организмом измеряли закрытым камерным методом [1] при $18-20$ и 34°C (в последнем случае респирометрическую камеру помещали в термостатирующее устройство). После приведения к 0°C , 760 мм рт. ст. и нулевой влажности Q_{O_2} выражали в ммоль O_2 на 1 кг массы тела в 1 мин.

Экскрецию CO_2 (Q_{CO_2}) определяли титрованием поглотителя — 10% раствора КОН [14], 5 мл которого титровали $\frac{1}{2} H_2SO_4$ в присутствии индикатора метилового оранжевого, остальную часть поглотителя (после добавления на-

сыщенного раствора $BaCl_2$) — в присутствии индикатора фенолфталеина. По разности результатов титрований (Δ , мл) определяли конечное содержание CO_2 в поглотителе (0.5Δ , ммоль). Исходное содержание CO_2 в поглотителе определяли аналогично. Q_{CO_2} выражали в ммоль на 1 кг массы тела в 1 мин. Как Q_{O_2} , так и Q_{CO_2} определяли до ("исходный уровень") и через 3 ч после введения ТН. Для каждого животного рассчитывали дыхательный коэффициент ($DK = Q_{CO_2}/Q_{O_2}$).

Для отбора проб крови пунктировали *a. abdominalis* и *v. cava inf.* каудальнее *v. hepatica*. В гепаринизированные шприцы отбирали 1 мл крови, помещали на лед и через 20-30 мин исследовали на анализаторе "Radiometer ABL 500". Время отбора пробы (включая лапаротомию) не превышало 40 с. Во избежание травматического стресса крысам интактной группы также вводили ТН (75 мг/кг), однако отбор проб крови начинали в момент перехода животных в боковое положение (через 1-2 мин). Состояние интактных животных в момент отбора проб крови было сопорозным (сохранялись аудиомоторный рефлекс и локализованная защитная реакция на болевые стимулы, животные открывали глаза).

Статистический анализ проводили с помощью *t* критерия Стьюдента и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интоксикация ТН обуславливала развитие комы с утратой сенсомоторных рефлексов (кроме роговичного) продолжительностью до 24 ч (в единичных случаях — до 48 ч). Восстановление утраченных рефлексов, включая ортостатический, носило ремитирующий характер, поэтому время окончательного исчезновения клинических проявлений комы было трудно определить. Однако лечение с помощью изотермического режима либо его использования с мексидолом уменьшало выраженность комы, о чем судили по восстановлению аудиомоторного рефлекса у 25% выживших в каждой группе крыс в течение первых 2-3 ч.

У интактных крыс при введении мексидола в аналогичной дозе наблюдалась тенденция к снижению температуры тела и уровня потребления кислорода организмом; существенных изменений в поведении этих животных не зарегистрировано.

Интоксикация ТН сопровождалась развитием у животных выраженной гипотермии — ректальная температура снижалась на 9.4°C (рис. 1). Мексидол уменьшал гипотермию не

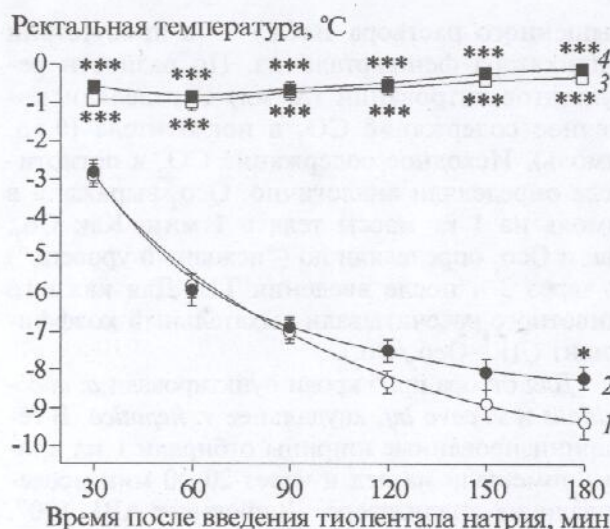


Рис. 1. Динамика температуры тела крыс при тиопенталовой коме ($n=16$).

Здесь и на рис. 2: 1 — тиопентал натрия (ТН); 2 — ТН+мексидол; 3 — ТН+изотермический режим; 4 — ТН+мексидол+изотермический режим.

* $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с ТН.

более чем на 1°C , а внешнее согревание полностью предотвращало ее. Мексидол, введенный на фоне изотермического режима, не влиял на ректальную температуру.

У всех выживших животных дыхание было ритмичным, а за 10–30 мин до гибели оно становилось периодическим. В первые 30 мин после введения ТН частота дыхательных движений снижалась до 50% от исходного уровня, а O_2 — более чем в 3 раза. Через 3 ч после введения ТН Qo_2 снижалось в 5 раз (рис. 2). Изотермический режим или мексидол на $1/4$ сокращали это снижение; эффект имел тенденцию к увеличению при комбинированном применении этих двух терапевтических агентов. После введения ТН экскреция CO_2 и потребление O_2 пропорционально снижались. На фоне изотермического режима или его комбинации с мексидолом

Потребление кислорода,
% от исходного количества

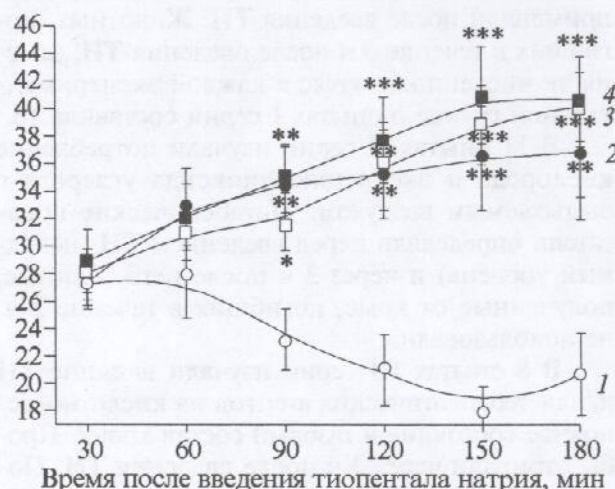


Рис. 2. Динамика потребления кислорода крысами при тиопенталовой коме ($n=16$).

Qso_2 возрастало больше, чем Qo_2 ; дыхательный коэффициент при этом повышался (табл. 1).

На фоне барбитуратной комы оксигенация артериальной крови существенно не изменялась (табл. 2), но артериовенозный градиент Po_2 снизился почти в 2 раза. CO_2 накапливался как в артериальной, так и в венозной крови преимущественно в свободном виде (вероятно, за счет повышения растворимости CO_2 в плазме крови при снижении температуры тела), щелочной резерв крови и рН снижались.

Мексидол повышал артериовенозный градиент Po_2 в 2.2 раза и уровень содержания CO_2 в крови (преимущественно, за счет повышения уровня бикарбоната) уменьшал дефицит буферных оснований. На фоне изотермического режима повышалась оксигенация как артериальной, так и венозной крови, артериовенозный градиент Po_2 возрастал в 1.5 раза. Накопление в крови CO_2 при изотермическом режиме

Таблица 1. Влияние мексидола и/или изотермического режима на потребление кислорода и экскрецию диоксида углерода с выдыхаемым воздухом через 3 ч после введения ТН ($M \pm m$)

Группа животных	Потребление O_2 , % от исходного	Экскреция CO_2 , % от исходного	Дыхательный коэффициент	
			перед введением ТН	через 3 ч после введения ТН
1-я	95±3	94±5	0.81±0.03	0.79±0.03
2-я	35±4	36±3	0.77±0.03	0.79±0.03
3-я	44±4	44±4	0.83±0.03	0.81±0.02
4-я	48±8	58±5**	0.79±0.02	1.05±0.07*
5-я	56±6*	69±5****	0.78±0.03	0.98±0.06*

Примечание. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению со 2-й группой, * $p < 0.01$ по сравнению с 3-й.

Таблица 2. Влияние мексидола и/или изотермического режима на газовый состав и кислотно-основное состояние крови через 3 ч после введения ТН ($M \pm m$)

Группа животных, кровеносный сосуд	Газы крови					Кислотно-основное состояние крови				
	P_{O_2} , мм рт. ст.	P_{O_2} , мм рт. ст.	SO_2 , %	T_{CO_2} , об. %	pH	HCO_3^- , ммоль/л	SBC, ммоль/л	ABE, ммоль/л	SBE, ммоль/л	
1-я (n=8) aorta abdom.	41.7±3.3	81.8±6.6	91.0±3.1	49.1±0.9	7.32±0.02	20.6±0.4	20.3±0.3	-4.8±0.3	-4.0±0.3	
v. cava infer.	50.4±0.8	41.5±2.0	69.0±2.7	55.0±0.8	7.28±0.01	23.0±0.3	20.7±0.2	-3.7±0.4	-2.8±0.3	
2-я (n=8) aorta abdom.	81.5±6.8 $p < 0.002^*$	77.8±5.8	87.1±4.0	56.0±1.7 $p < 0.02^*$	7.08±0.05 $p < 0.01^*$	22.5±0.5 $p < 0.05^*$	16.6±0.4 $p < 0.001^*$	-9.9±0.4 $p < 0.001^*$	-6.3±0.2 $p < 0.001^*$	
v. cava infer.	93.1±4.7 $p < 0.001^*$	55.5±3.9 $p < 0.02^*$	68.1±5.8	60.1±0.8 $p < 0.01^*$	7.05±0.03 $p < 0.001^*$	24.0±0.2 $p < 0.05^*$	16.2±0.4 $p < 0.001^*$	-10.0±0.5 $p < 0.001^*$	-5.4±0.3 $p < 0.001^*$	
3-я (n=8) aorta abdom.	94.6±5.4	91.5±4.0	93.1±0.8	74.2±1.2 $p < 0.001^*$	7.14±0.05	30.2±0.5 $p < 0.001^*$	22.4±0.7 $p < 0.001^*$	-4.7±0.3 $p < 0.001^*$	+2.4±0.6 $p < 0.001^*$	
v. cava infer.	108.3±5.7	42.2±3.6 $p < 0.05^*$	69.0±2.7	79.2±1.1 $p < 0.001^*$	7.11±0.05	32.0±0.4 $p < 0.001^*$	21.8±0.8 $p < 0.001^*$	-4.1±0.8 $p < 0.002^*$	+3.4±0.3 $p < 0.001^*$	
4-я (n=8) aorta abdom.	48.9±1.4 $p < 0.01^*$	97.6±3.9 $p < 0.05^*$	96.3±0.8	52.7±1.4	7.28±0.04 $p < 0.05^*$	21.0±0.3 $p < 0.05^*$	20.6±0.8 $p < 0.002^*$	-4.8±1.0 $p < 0.01$	-0.4±0.3 $p < 0.001^*$	
v. cava infer.	60.3±3.7 $p < 0.002^*$	64.2±1.3	87.8±0.1 $p < 0.001^*$	58.8±1.5	7.23±0.04 $p < 0.05^*$	24.4±0.8	20.9±0.8 $p < 0.002^*$	-6.1±0.1 $p < 0.001^*$	-3.2±0.5 $p < 0.01^*$	
5-я (n=8) aorta abdom.	49.5±0.7 $p < 0.01^*$	88.7±9.7	95.4±0.7	71.2±2.2 $p < 0.001^*$	7.40±0.02 $p < 0.002^*$	30.3±1.0 $p < 0.001^*$	28.7±0.9 $p < 0.001^*$	+4.7±1.0 $p < 0.001^*$	+5.6±1.0 $p < 0.001^*$	
v. cava infer.	64.7±3.5 $p < 0.002^*$	46.9±3.1	75.8±4.2	80.2±1.1 $p < 0.001^*$	7.34±0.03 $p < 0.001^*$	33.8±0.5 $p < 0.001^*$	29.3±0.5 $p < 0.001^*$	+6.0±0.5 $p < 0.001^*$	+8.1±0.4 $p < 0.001^*$	

Примечание. P_{CO_2} и P_{O_2} — напряжение диоксида углерода и кислорода; SO_2 — насыщение O_2 ; T_{CO_2} — общая концентрация CO_2 ; HCO_3^- — фактическая концентрация бикарбоната; SBC — концентрация бикарбоната в стандартных условиях; ABE — фактический избыток буферных оснований; SBE — избыток буферных оснований в стандартных условиях.
Различия *с 1-й группой, **с 2-й группой.

замедлялось, рН и показатели щелочного резерва крови увеличивались.

Комбинированное использование изотермического режима и мексидола сопровождалось увеличением артериовенозного градиента PO_2 в 1.9 раза. Прирост значения рН крови, концентрации бикарбоната, избытка буферных оснований был больше суммы таковых при изолированном применении мексидола или изотермического режима.

На фоне мексидола или изотермического режима наблюдалась тенденция к повышению выживаемости, а при комбинированном их использовании этот показатель значимо увеличивался. Комбинация мексидола и изотермического режима приводила к супрааддитивному возрастанию выживаемости на 49-50% (табл. 3).

Гипотермия не была основной причиной гибели при барбитуратной коме: выживаемость на фоне изотермического режима изменялась незначительно (табл. 3).

Как снижение потребления кислорода организмом, так и гипотермия могли быть следствием характерного для действия барбитуратов угнетения внешнего дыхания. Однако ранее установлено, что при барбитуратной коме при сохранении ритмичного внешнего дыхания изменения Q_{O_2} не зависят от частоты дыхательных движений и минутного объема дыхания [8]. Это противоречит предположению о том, что теплопродукция при барбитуратной коме ограничивается интенсивностью легочной вентиляции.

Гипотеза о нарушении транспорта кислорода как причине гипотермии опровергается также и показателями газового состава крови (табл. 2): PO_2 артериальной крови после введения ТН не изменялось, в то время как PO_2 венозной крови возросло на $1/3$; такая направленность изменений соответствует данным других авторов [7]. Пробы крови отбирались из *v. cava inf.* каудальнее устья *v. hepatica*, поэтому их газовый состав отражает метаболизм преимущественно

скелетных мышц задних лап. В условиях предполагаемой при коме централизации кровообращения роль циркуляторных ограничений в снабжении кислородом скелетных мышц должна возрасти, а оксигенация венозной крови — снизиться. Можно предположить, что наблюдавшееся нами повышение PO_2 венозной крови происходило вопреки централизации кровообращения, а следовательно, в метаболически более активных органах теплового “ядра” тела снижение артериовенозного градиента PO_2 должно быть выражено еще сильнее.

С уменьшением способности тканей экстрагировать кислород из крови связано и снижение его потребления организмом у выживших крыс (рис. 2, табл. 1). Существенное уменьшение метаболического компонента ацидоза под влиянием мексидола (табл. 2), по-видимому, определяется свойствами содержащегося в нем сукцината, что соответствует ранее полученным данным [3] и косвенно свидетельствует о перераспределении ресинтеза АТФ в организме в пользу аэробного пути. Этот метаболический эффект может быть ведущим в увеличении 3-часовой выживаемости отравленных ТН крыс при лечебном применении мексидола (табл. 3).

То, что повышение выживаемости при изолированном применении мексидола через 48 ч наблюдалось лишь в виде тенденции, по-видимому, обусловлено субстратной ролью содержащейся в нем янтарной кислоты. При однократном введении мексидола в дозе 5 ммоль/кг соответствующего пополнения тканевого пула интермедиатов цикла Кребса было недостаточно для поддержания повышенного потребления кислорода организмом (рис. 2) в течение всего времени пребывания животных в коме. С учетом данных [2,8], дальнейшего увеличения терапевтического эффекта можно ожидать при увеличении кратности введения мексидола.

Мексидол вводился в сроки (30 мин), когда у животных уже имело место снижение темпе-

Таблица 3. Влияние мексидола и/или изотермического режима на выживаемость крыс при тиопенталовой коме

Группа животных	В течение 3 ч			В течение 48 ч		
	всего крыс	выжило, количество	выживаемость, %	всего крыс	выжило, количество	выживаемость, %
2-я	47	21	45	12	5	42
3-я	34	25	74*	12	6	50
4-я	34	20	59	12	6	50
5-я	34	32	94**	12	11	92**

Примечание. * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$ по сравнению с 1-й группой, * $p < 0.05$ по сравнению с 3-й и 4-й.

ратуры тела приблизительно на 3°C (рис. 1). Очевидно, предотвращение гипотермии устраняло препятствия для включения экзогенного сукцината в цикл Кребса, что может объяснять синергизм влияния изотермического режима и мексидола на выживаемость при моделировании барбитуратной комы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шефер Т.В., Ивеницкий Ю.Ю., Малаховский В.Н. // Бюл. эксп. биол. 2003. Т. 135, № 4. С. 419-422.
2. Шефер Т.В., Ивеницкий Ю.Ю., Малаховский В.Н. // Там же. 2004. Т. 137, № 5. С. 530-534.
3. Becker-Freysend H., Liebich L.L. // Arch. Exp. Pharmacol. 1938. Bd. 188. S. 598-600.
4. Belknap J.K., Mitchell M.A. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981. Vol. 218. P. 647-652.
5. Bonsing E. // Ugeskr. Laeger. 1977. Vol. 139. P. 706-709.
6. Dominguez de Villota E., Mosquera J., Shubin H. et al. // Crit. Care Med. 1981. Vol. 9. P. 662-665.
7. Dominguez de Villota E., Shubin H., Weil M. // Intens. Care Med. 1982. Vol. 8. P. 275-278.
8. Ivnitsky Ju. Ju., Schäfer T.V., Malakhovsky V.N. et al. // Toxicology. 2004. Vol. 202. P. 165-172.
9. Kaudasch G., Schempp P., Skierski P. et al. // Anaesthesist. 1996. Vol. 45. P. 1075-1081.
10. King L.J., Carl J.L., Lao L. // J. Neurochem. 1973. Vol. 20. P. 477-485.
11. Laszczynska J. // Acta Physiol. Pol. 1983. Vol. 34. P. 305-302.
12. Sessler D.I. // Ann. NY Acad. Sci. 1997. Vol. 813. P. 757-777.
13. Weyland W., Fritz U., Fabian S. et al. // Anaesthesist. 1994. Vol. 43. P. 648-657.
14. Winkler K., Tygstrup N. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1958. Vol. 10. P. 221-223.