

УДК 612.13:615.225

КУРСОВ С.В., НИКОНОВ В.В., ХИЖНЯК А.А., МИХНЕВИЧ К.Г., ІЄВЛЕВА В.І., БЕЛАШКО С.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Харківський національний медичний університет

Харківська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги

## ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ЕФЕКТІВ ІНОЗИНУ (короткий літературний огляд із результатами власних спостережень)

**Резюме.** У статті подано огляд літератури, присвяченої механізмам гемодинамічної та органопротективної дії рибоксину. Наводяться результати власних досліджень, що вказують на наявність у рибоксину вірогідного негативного хронотропного ефекту та вірогідного позитивного інотропного ефекту при введенні його в дозі 800 мг. Рибоксин сприяв нормалізації центральної гемодинаміки, і зазначені ефекти були тим сильнішими, чим більш вираженою була у хворих вихідна тахікардія.

**Ключові слова:** рибоксин, інозин, центральна гемодинаміка.

### Вступ

На сучасному етапі після певної перерви спостерігається повторне зростання зацікавленості вчених-експериментаторів та практичних лікарів препаратами, що є похідними аденозину [1–3]. Увагу привертають інозин (рибоксин) та його фосфорний ефір інозинмонофосфат (інозіє F). Інозин (9β-D-рибофуранозилгіпоксантин) є природним метаболітом пуринового обміну багатьох живих організмів, у тому числі організму людини. Інозинмонофосфат був першим нуклеозидом, що був знайдений у живих тканинах Юстусом Лібіхом, видатним німецьким хіміком, у 1847 р. У клінічній практиці в СРСР та державах пострадянського простору найширше розповсюдження отримав інозин, що використовувався насамперед як кардіопротектор [4]. Виявлення в останнє десятиріччя в препараті протизапальної дії обіцяє викликати певні позитивні зміни в результатах лікування сепсису, ендотоксичного шоку, синдрому поліорганної дисфункції. Тому продовження вивчення ефектів інозину в організмі людини є актуальним завданням медицини критичних станів.

### Літературний огляд

На відміну від інших продуктів метаболізму аденозину та його похідних (АТФ, АДФ, АМФ та ін.), ефекти яких у позаклітинному просторі визначаються взаємодією із специфічними аденозиновими (пуринергічними) рецепторами, інозин та інозинмонофосфат здатні не тільки брати участь у аденозиновій медіації, але і забезпечувати зростання внутрішньоклітинного енергетичного потенціалу [5, 6]. Підсилення енергетичного забезпечення клітин, у тому числі кардіоміоцитів, після внутрішньовенного введення рибоксину здатне швидко приво-

дити до зростання скорочувальної функції серця, про що свідчать результати відповідних досліджень [7–9]. Внутрішньовенна інфузія інозину тваринам, які перебувають у стані наркозу, веде до зростання індексу скоротності  $dp/d_{max}$ , перешкоджає депресивному ефекту барбітуратів на серце, потенціює позитивну інотропну та негативну хронотропну дію серцевих глікозидів, нормалізує артеріальний тиск у щурів із геморагічним шоком. Інозин здатний запобігати розвитку та прогресуванню β-адренергічної блокади. Дозозалежний позитивний інотропний ефект інозину не усувається за допомогою блокатора β-адренергічних рецепторів пропранололу та соталолу [7, 9]. Використання аденозину як препарату для лікування серцево-судинної патології з метою зростання помпової функції серця неможливе через його негативний інотропний ефект. Інозин та інозинмонофосфат добре проникають у внутрішньоклітинний простір та активно беруть участь у процесах енергопродукції [4, 10].

Позитивний інотропний ефект у експериментальних тварин було виявлено досить давно. С.Е. Jones та співавт. (1977) виконали дослідження впливу інфузії інозину на скорочувальну функцію серця у собак. Внутрішньовенне введення інозину в дозах 10, 25 і 50 мМ у 50 мл фізіологічного розчину забезпечувало зростання сили серцевих скорочень майже на 40 %. Хвилинний об'єм кровообігу збільшувався до 110 % від початкового. Не виявлено статистично значимих відмінностей у показниках частоти скорочень серця та системного артеріального тиску [8].

© Курсов С.В., Ніконов В.В., Хижняк А.А., Михневич К.Г., Ієвлева В.І., Белашко С.А., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

У 1989 році польськими вченими опубліковано дані про можливість коригувати помпову функцію серця в собак та пацієнтів із кардіогенним шоком. Нуклеозид значно покращував функції серця як в експерименті, так і при клінічному застосуванні. Автори спостерігали збільшення хвилинного об'єму кровообігу на  $12,2 \pm 4,3$  % [11]. При введенні анестезованим собакам інозину в дозі 5 мг/кг/хв констатовано подальше зниження концентрації в плазмі вільних жирних кислот на 46 %, падіння рівня гліцерину на 15 %, зменшення глікемії на 18 %, зростання рівня лактату на 46 %. Ці події асоціювалися з 55% зменшенням зворотного захвату міокардом вільних жирних кислот, та зростанням захвату кардіоміоцитами лактату на 72 %, у той час як рівень глікемії не змінювався. Рівень інсуліну в артеріальній крові підвищувався у 5 разів. Коронарний кровообіг зростає на 18 % без одночасного збільшення споживання кисню.  $Dr/dt_{\max}$  зростає на 33 %, а кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку серця знижується; на 24 % знизився загальний периферичний судинний опір. Позитивний інотропний ефект інозину було визначено як результат підвищення звільнення інсуліну, зростання використання глюкози й лактату та сприятливих метаболічних змін у кардіоміоцитах [12].

Проте в клінічних умовах позитивний інотропний ефект рибоксину часто не спостерігають. Виконуючи власні дослідження, ми помітили, що після внутрішньовенного введення рибоксину ударний об'єм серця збільшується далеко не в усіх пацієнтів. Слід констатувати, що найвища доза рибоксину на добу, що може бути використана внутрішньовенно, становить 400 мг. Зазвичай при проведенні інтенсивної терапії зазначену дозу поділяють на 2 введення на добу. Тобто зазвичай пацієнту одноразово вводять не більше за 200 мг рибоксину. В останні роки в Україні допускають введення препарату внутрішньовенно в дозі 800 мг на добу. Часто внутрішньовенне введення є краплинним. Саме це й не дозволяє спостерігати позитивний інотропний ефект рибоксину. Ми переконалися в тому, що для одержання позитивної інотропної дії при введенні рибоксину одноразова доза при внутрішньовенному введенні має сягати 800–1000 мг препарату. Іншою особливістю застосування рибоксину є те, що швидкість введення препарату повинна бути достатньо високою. Так, введення препарату болюсно шприцом в ізотонічному розчині хлориду натрію дає більш виражений позитивний інотропний ефект, ніж, наприклад, внутрішньовенне крапельне введення тієї ж самої дози у складі глюкозо-калієво-інсулінової суміші. Можна припустити, що вільне надходження інозину до внутрішньоклітинного простору залежить від градієнта концентрації його по обидва боки клітинної мембрани, а тому швидке зростання концентрації його у крові при болюсному введенні забезпечує більше зростання зазначеного градієнта. При цьому через клітинні мембрани може поступити та кількість інозину, що не встигла зв'язатися з аденозиновими рецепторами й не

була перетворена на гіпоксантин. Це пояснення є простим та відповідає реальності, оскільки, за сучасними поглядами, молекули інозину на відміну від більших за розміром молекул АТФ здатні вільно проникати через клітинну мембрану без затрат енергії (АТФ-залежна робота іонних помп) та ефективно використовуватися у синтезі нуклеотидів [4, 13, 14]. Слід зазначити, що дози інозину, які вживаються в спортивній медицині, є набагато більшими. Так, добре відомі спостереження М.Н. Williams та співавт. (1990), які вивчали вплив інозину на споживання кисню в бігунів. Інозин використовувався в дозі 6000 мг на добу. Введення зазначених доз препарату сприяло збільшенню коронарного кровообігу, проте зростання споживання кисню при виконанні фізичних навантажень констатовано не було [15].

Як вже було сказано, ефекти інозину, що включають покращення показників функціонування серцево-судинної системи, не залежать від його впливу на пуринергічні рецептори, а зумовлені його швидким проникненням до внутрішньоклітинного простору й активацією роботи ферментів, що беруть участь в енергоутворенні. Під впливом інозину констатовано зростання активності лактатдегідрогенази та накопичення НАД<sup>+</sup>, покращення процесів тканинного дихання, зменшення внутрішньоклітинного ацидозу, врегулювання функції калієво-натрієвої помпи. В експерименті на щурах, що включав трансплантацію серця та моніторинг систолічного й кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку, визначення діастолічної часової константи та ехосонографічне спостереження за тотальним коронарним кровотоком, встановлено, що інозин покращував міокардіальну й ендотеліальну функції протягом періоду ранньої реперфузії після пересадки серця. Також за допомогою фотометрії визначався вміст АМФ, АДФ і АТФ у кардіоміоцитах та еритроцитах із розрахунком коефіцієнта  $(АТФ + 0,5АДФ)/(АТФ + АДФ + АМФ)$ . За результатами аналізу встановлено суттєве й відповідне покращення мітохондріального дихання у відповідь на застосування інозину [16]. Показано, що активація процесів мітохондріального дихання та полегшення енергоутворення під впливом інозину можуть бути зумовлені його здатністю інгібувати фермент полі(АДФ-рибозил)полімераза (PARP). PARP відповідає за розщеплення НАД<sup>+</sup> до нікотинаміду і АДФ-рибозилу та полімеризує останні на акцепторних протеїнах клітинного ядра. Гіперактивація PARP виснажує запаси НАД<sup>+</sup> і АТФ та викликає смерть клітини. Відомо, що гіперактивація PARP відбувається в умовах збільшення продукції радикалу пероксинітриду та активації вільнорадикального окислення. Пероксинітрид викликає деполаризацію мембран мітохондрій із наступним утворенням супероксидного радикалу O<sup>2-</sup>. Пурини, у тому числі інозин, охороняють клітини від вільнорадикальних пошкоджень та енергодефіциту, що їх супроводжує, у першу чергу саме за рахунок інактивації PARP, а також здатності зменшувати ефекти пероксинітриду [17].

Збільшення енергопродукції забезпечує роботу іонних насосів клітинних мембран. При використанні інозину та інозинмонофосфату зростає активність  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФази. За допомогою визначення захвату  $^{86}\text{Rb}$  еритроцитами виявлено, що всі відомі в організмі людини пуринові нуклеозиди активують даний фермент. При дослідженні моделювалися умови геморагічного шоку. Використання інозину приводило до повернення іонів  $\text{K}^+$  у внутрішньоклітинний простір. Метаболіти аденозину не проявляли при цьому значного негативного хронотропного ефекту. При використанні похідних аденозину вірогідно збільшувалася виживаність піддослідних тварин. Застосування антагоністів транспорту пуринів до внутрішньоклітинного простору та транспортерів (дипіридамол) показало, що ефект активації  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФази зумовлений функціонуванням внутрішніх клітинних механізмів, а не стимулюванням пуринових рецепторів [18].

У багатьох експериментальних роботах виявлено суттєву органопротекторну дію інозину. Так, введення інозину тваринам, за даними гістологічного дослідження, значно послаблювало розвиток мікроциркуляторних розладів та запальне пошкодження підшлункової залози при моделюванні гострого деструктивного панкреатиту [19]. Під впливом інозину спостерігали зменшення проявів запалення й зростання виживаності щурів в умовах експериментального коліту [20]. В умовах хвильової літотрипсії інозин ефективно перешкоджав формуванню гематом та вогнищ ішемії в тканині нирок. При цьому не спостерігалася звичайного зростання активності N-ацетилглюкозамінідази і лактатдегідрогенази — ранніх неінвазивних маркерів пошкодження тканини нирок. При проведенні гістологічного контролю було виявлено, що органопротекторний захист за допомогою інозину запобігав формуванню клітинної дистрофії з вакуолізацією та розривами лізосомальних мембран та іншим пошкодженням каналцевого епітелію [21].

Є свідчення про те, що за допомогою терапії інозином можливо перешкоджати розвитку інсулінозалежного цукрового діабету. При моделюванні цукрового діабету першого типу в щурів шляхом введення до організму стрептозоцину та цитрату натрію інозин у разовій дозі від 100 до 200 мг/кг сприяв зниженню панкреатичної інфільтрації та знижував прояви оксидантного стресу. При застосуванні інозину визначене вірогідне зменшення проявів гіперглікемії, яку констатували при підвищенні глюкози крові до 11 ммоль/л [22].

Китайськими вченими в експерименті на мишах виявлено, що інозин у дозі 750 мкмоль/кг значно пролонгував виживаність тварин при їх опромінуванні в потенційно смертельних дозах [23].

В останнє десятиріччя в іноземній літературі з'явилася багато свідчень про наявність суттєвої ефективності інозину при ендотоксичному шоку. Так, L. Liaudet та співавт. (2001), моделюючи септичний шок у тварин за допомогою перев'язки та пункції сліпої кишки в умовах проведення контролю

та застосування інозину в дозі 100 мг/кг, переконалися, що використання інозину сприяло вірогідному зниженню вмісту в крові прозапальних цитокінів, серед яких було вивчено концентрації фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (IL-6). Водночас констатовано підвищення концентрації в крові протизапального цитокіну IL-10. Процес супроводжувався значним збільшенням виживаності тварин. Разом з цим було вивчено печінковий індикатор НАД<sup>+</sup>/НАДН, стан редоксу мітохондрій, нітрати плазми, активність мієлопероксидази, концентрацію в тканинах малонового діальдегіду. Наприкінці дослідження було встановлено, що інозин сприяв зменшенню тяжкості системного запалення та пошкодження органів і тканин, усуванню судинної дисфункції [24].

Через рік колективом вчених на чолі з L. Liaudet (2002) вивчалися ефекти інозину при гострому пошкодженні легенів, що викликали введенням шуррам ліпополісахариду, та вплив на активацію цитотоксичності, що була викликана прозапальними цитокінами в культурі епітеліальних клітин легенів людини. Інозин у дозі 200 мг/кг зменшував експресію TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, макрофагального запального протеїну-2 (MIP-2) при одночасному збільшенні продукції протизапального IL-4. Загальний лейкоцитоз, активність мієлопероксидази, продукція оксиду азоту значно знижувалися при використанні інозину. Виявлено покращення морфології клітин легенів, що була порушена введенням ліпополісахариду. Інозин послаблював цитотоксичність та експресію прозапального цитокіну IL-8 у культурі клітин епітелію легенів людини [25]. Зменшення продукції цитокінів в умовах ендотоксемії і шоку під впливом лікування інозином було також відмічено G. Nasko та співавт. (2000) [26]. У культурі макрофагів та клітинах селезінки інозин сприяв зменшенню продукції TNF- $\alpha$ , прозапальних інтерлейкінів IL-1, IL-12, MIP-1 та інтерферону N, хоч також і зменшував утворення протизапального цитокіну IL-10. F. Garcia Soriano, L. Liaudet, A. Marton et al. констатовано позитивну дію інозину при дослідженні проникності кишкової стінки та судинної реактивності в умовах ендотоксичного шоку. Проникність кишкової та судинної стінки визначали після введення тваринам до організму декстрану відповідними шляхами. Ендотоксин викликав значне зростання судинної та кишкової проникності, що супроводжувалося збільшенням вмісту малонового діальдегіду в кишках та легенях, а також зростанням активності мієлопероксидази. Після введення інозину було виявлено зворотну динаміку патологічних зсувів [27].

Підводячи ризику під літературним оглядом, можна стверджувати, що використання інозину в інтенсивній терапії та інших галузях медицини залишається дуже перспективним.

## Мета дослідження

Ми поставили за мету дослідження вивчення гемодинамічних ефектів рибоксину (інозину) в хірургічних хворих із тяжким синдромом ендотоксичності

інтоксикації залежно від ступеня міокардіальної дисфункції, що виникла на тлі основного захворювання, операційного стресу та пошкоджуючих факторів постагресивного періоду.

## Матеріали й методи дослідження

Дослідження виконано у 29 хворих із тяжкою формою гострого панкреатиту (панкреонекроз), яким було проведено лапароскопічну хірургічну корекцію, що полягала в дрениванні черевної порожнини із кількох точок. В усіх хворих дослідження проведено на наступну добу після операції. З метою органопротекції (та кардіопротекції в тому числі) всім хворим у складі інтенсивної терапії був застосований рибоксин в дозі 800 мг на добу, що вводили один раз на день внутрішньовенно краплинно в 400 мл глюкозо-калієво-інсулінової суміші (суміш, що сприяє зростанню величини клітинного трансмембранного потенціалу). Вивчення показників центральної гемодинаміки (ЦГД) проводили до початку введення рибоксину та через 6 годин після початку введення. Нікому з хворих препарати із позитивною інотропною дією (серцеві глікозиди, симпатоміметики) під час дослідження не застосовувалися. В усіх хворих дотримувалися одного темпу інфузії.

Хворі були розподілені в 3 групи дослідження:

— 1-ша група (8 пацієнтів). Хворі, у яких частота серцевих скорочень (ЧСС) на початок дослідження коливалася в межах 80–100 уд/хв.

— 2-га група (11 пацієнтів). Хворі, у яких ЧСС на початок дослідження коливалася в межах 101–120 уд/хв.

— 3-тя група (10 пацієнтів). Хворі, у яких ЧСС на початок дослідження була 121 уд/хв і більше.

Розподіл хворих у групах за віком та статтю подано в табл. 1.

Центральну гемодинаміку вивчали за допомогою інтегральної тетраполярної реографії, артеріотензометрії та визначення центрального венозного тиску (ЦВТ) прямим методом за допомогою апарату Вальдмана. Результати дослідження оброблені згідно з вимогами сучасних методів математичної статистики з використанням критерію t-Стюдента.

## Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що, як і очікувалось, ефект рибоксину на ЦГД суттєво залежав від вихідної ЧСС. Основна суть швидкого ефекту препарату полягає в покращенні діастолічної функції

серця, що суттєво страждає в умовах тахікардії. Тяжка тахікардія призводить у першу чергу до суттєвого скорочення періоду діастолі, коли камери серця наповнюються кров'ю та спостерігається активація коронарного кровообігу. Збільшення тривалості діастолі повинне призводити до посилення розтягання міокарда, внаслідок чого, за законом Франка — Старлінга, відбувається збільшення сили серцевих скорочень та зростання продуктивності серця. Зменшення ЧСС при тахікардії позитивно впливає на коронарну перфузію та сприяє збільшенню часу поповнення кардіоміоцитів макроергічними сполуками [28, 29]. У нашому спостереженні можна було чітко простежити тенденцію збільшення показників ударного об'єму серця (УОС) та ударного індексу (УІ) залежно від сили негативної хронотропної дії рибоксину, що реалізується через стимуляцію аденозинових рецепторів серця [30]. Причому чим більш вираженою була тахікардія, тим сильнішим був негативний хронотропний і позитивний інотропний ефект рибоксину. Істинність цього положення демонструють подальші зміни показників ЦГД.

У пацієнтів 1-ї групи, у яких ЧСС не перевищувала 100 ударів на хвилину, УОС зростав невірогідно з  $57,63 \pm 2,26$  до  $58,81 \pm 1,75$  мл ( $p = 0,26$ ), на той час як у хворих 2-ї і 3-ї груп збільшення скорочувальної функції серця було більш суттєвим. У 2-й групі УОС вірогідно зростав з  $58,81 \pm 1,75$  мл до  $54,64 \pm 1,57$  мл ( $p = 0,00017$ ), а в 3-й групі — з  $44,10 \pm 2,28$  мл до  $48,80 \pm 1,81$  мл ( $p = 7,516 \times E - 5$ ). Повністю дані дослідження ЦГД у хворих, яких було прооперовано з приводу гострого панкреатиту, на тлі корекції ЧСС та серцевого викиду рибоксином розміщено в табл. 2.

ЧСС, однак, вірогідно змінилася в усіх групах дослідження. Причому при вихідній частоті пульсу 80–100 уд/хв ЧСС зменшувалася в середньому всього на 3 скорочення. При вихідній ЧСС 101–120 уд/хв після введення 800 мг рибоксину вона зменшувалася в середньому на 7 скорочень за хвилину, а коли вихідна ЧСС спочатку була більшою за 120 уд/хв, то кількість скорочень серця за хвилину зменшувалося в середньому на 10. Таким чином, можна констатувати, що рибоксин чинив нормалізуючий вплив на ЦГД. Чим більшою була тахікардія, тим вираженішим був ефект. Можна припускати, що при нормальній ЧСС застосування рибоксину з метою позитивних змін ЦГД може зовсім не мати сенсу. Зміни показника ЧСС під впливом рибоксину продемонстровано на рис. 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих із гострим панкреатитом за групами дослідження за віком та статтю

Вік хворих/ група	1-ша група, ЧСС 80–100 уд/хв (n = 8)		2-га група, ЧСС 101–120 уд/хв (n = 11)		3-тя група, ЧСС > 120 уд/хв (n = 10)	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
31–40 років	3	0	3	0	1	0
41–50 років	3	1	3	1	4	1
51–60 років	1	0	2	2	2	2
Усього	7	1	8	3	7	3

На рис. 2 подано зміни показника УІ при засто- суванні рибоксину.

Напрямок змін показника УІ, як і очікувалось, був той же, що й показника УОС.

Вірогідне зростання УІ було констатоване тільки в 2-й та 3-й групах. У 1-й групі УІ зрос- тав із  $28,21 \pm 0,63$  мл/м<sup>2</sup> до  $30,07 \pm 0,54$  мл/м<sup>2</sup> ( $p = 3,94 \times E - 7$ ), а в групі 2 — з  $24,41 \pm 0,86$  мл/м<sup>2</sup> до  $27,02 \pm 0,74$  мл/м<sup>2</sup> ( $p = 9,421 \times E - 7$ ).

Вірогідних змін показника хвилинного об'єму кровообігу (ХОК) при застосуванні рибоксину від- значено не було. Приріст УО нівелювався змен- шенням ЧСС. У хворих 1-ї групи було виявлено

невірогідне зменшення, а у хворих 2-ї та 3-ї групи — невірогідне збільшення ХОК.

Показник серцевого індексу (СІ) вірогідно змі- нювався тільки у хворих 3-ї групи, які мали вихідну ЧСС, що перевищувала 120 уд/хв. У цих хворих вну- трішньовенне введення 800 мг рибоксину привело до зростання СІ з  $3,06 \pm 0,05$  л/хв/м<sup>2</sup> до  $3,13 \pm 0,07$  л/хв/м<sup>2</sup> ( $p = 0,023$ ). Зазначений факт ще раз демонструє, що терапія рибоксином чинила нормалізуючий вплив на ЦГД. Динаміку змін СІ подано на рис. 3.

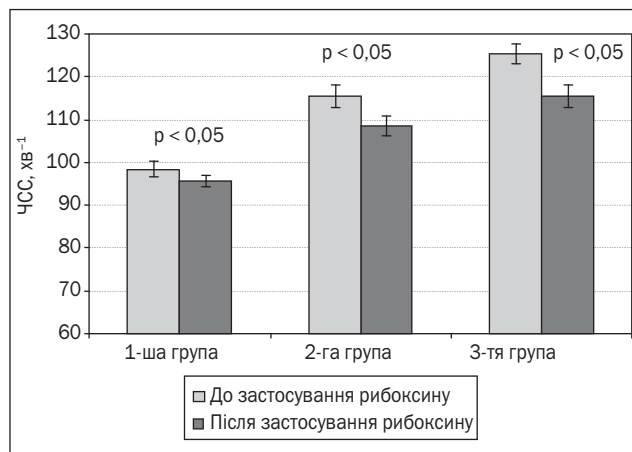
Вірогідних змін показників судинного тону- су та опору в жодній групі дослідження знайдено не було. Також вірогідно не змінювався й централь-

**Таблиця 2. Показники центральної гемодинаміки до та після введення рибоксину залежно від вихідної частоти серцевих скорочень ( $M \pm \sigma$ )**

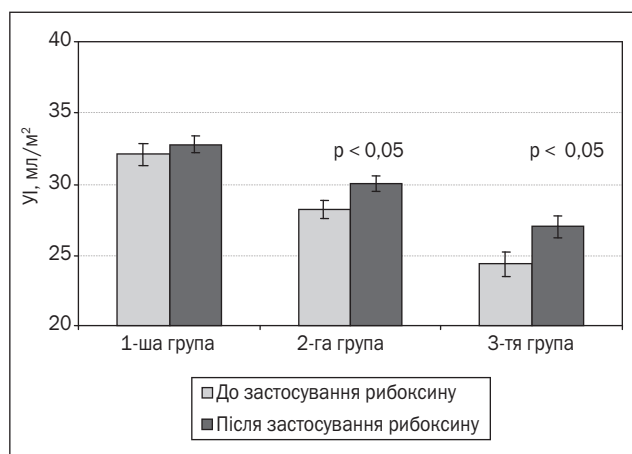
Показник	Група	1-ша група, ЧСС 80–100 уд/хв	2-га група, ЧСС 101–120 уд/хв	3-тя група, ЧСС > 120 уд/хв
Ударний об'єм серця, мл	1-ша	57,63 ± 2,26	<b>51,27 ± 1,85</b>	<b>44,10 ± 2,28</b>
	2-га	58,81 ± 1,75	<b>54,64 ± 1,57</b>	<b>48,80 ± 1,81</b>
	p	p = 0,26	<b>p = 0,00017</b>	<b>p = 7,516 × E - 5</b>
Частота пульсу, уд/хв	1-ша	<b>98,50 ± 1,77</b>	<b>115,64 ± 2,66</b>	<b>125,60 ± 3,10</b>
	2-га	<b>95,75 ± 1,39</b>	<b>108,73 ± 2,28</b>	<b>115,80 ± 2,57</b>
	p	<b>p = 0,00039</b>	<b>p = 2,25 × E - 6</b>	<b>p = 4,249 × E - 7</b>
Хвилинний об'єм крові, л/хв	1-ша	5,67 ± 1,54	5,93 ± 1,44	5,53 ± 1,67
	2-га	5,63 ± 1,38	5,94 ± 1,34	5,65 ± 1,31
	p	p = 0,56	p = 0,83	p = 0,11
Серцевий індекс, л/хв/м <sup>2</sup>	1-га	3,16 ± 0,06	3,26 ± 0,05	<b>3,06 ± 0,05</b>
	2-га	3,14 ± 0,06	3,27 ± 0,05	<b>3,13 ± 0,07</b>
	p	p = 0,51	p = 0,76	<b>p = 0,023</b>
Ударний індекс, мл/м <sup>2</sup>	1-ша	32,12 ± 0,77	<b>28,21 ± 0,63</b>	<b>24,41 ± 0,86</b>
	2-га	32,78 ± 0,57	<b>30,07 ± 0,54</b>	<b>27,02 ± 0,74</b>
	p	p = 0,07	<b>p = 3,94 × E - 7</b>	<b>p = 9,421 × E - 7</b>
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	1-ша	118,75 ± 6,41	113,18 ± 4,06	107,5 ± 5,40
	2-га	118,75 ± 6,41	114,54 ± 4,16	108,00 ± 5,87
	p	p = 1	p = 0,44	p = 0,86
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	1-ша	76,88 ± 4,58	70,91 ± 2,02	68,50 ± 3,37
	2-га	74,38 ± 4,17	70,45 ± 1,51	69,50 ± 1,58
	p	p = 0,27	p = 0,56	p = 0,41
Середній артеріальний тиск, мм рт.ст.	1-ша	90,75 ± 4,59	84,82 ± 2,48	81,60 ± 3,66
	2-га	89,13 ± 4,76	85,09 ± 1,92	82,20 ± 2,49
	p	p = 0,50	p = 0,78	p = 0,67
Загальний периферичний судинний опір, кПа/л/с	1-ша	127,98 ± 5,85	114,48 ± 2,34	117,99 ± 4,89
	2-га	126,61 ± 6,35	114,63 ± 2,37	116,41 ± 2,88
	p	p = 0,68	p = 0,89	p = 0,39
Центральний венозний тиск, мм вод.ст.	1-ша	75,63 ± 9,42	72,73 ± 6,47	90,50 ± 19,78
	2-га	72,50 ± 7,07	72,27 ± 5,64	84,00 ± 15,24
	p	p = 0,47	p = 0,86	p = 0,42

**Примітка:** жирним шрифтом виділено показники, що зазнали вірогідних змін після введення 800 мг ри- боксину.

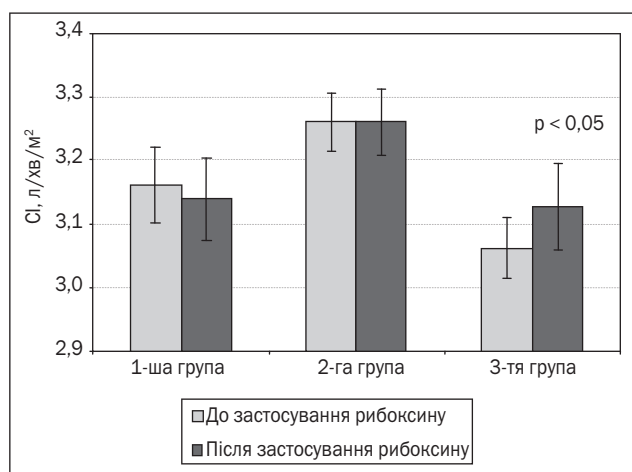
ний венозний тиск, що відбиває стан венозного повернення до серця. Ми вважаємо, що у хворих 3-ї групи, які мали найменші вихідні показники UI та CI, введення рибоксину чинило на показник ЦВТ позитивну дію, що підтверджується його помірним зменшенням та непрямим чином



**Рисунок 1. Зміни частоти скорочень серця в групах дослідження внаслідок введення 800 мг рибоксину**



**Рисунок 2. Зміни показника ударного індексу в групах дослідження внаслідок введення 800 мг рибоксину**



**Рисунок 3. Зміни показника серцевого індексу в групах дослідження внаслідок введення 800 мг рибоксину**

свідчить про зростання скорочувальної функції серця.

Аналіз результатів дослідження дозволив зробити ряд висновків.

## Висновки

1. Одноразове введення 800 мг рибоксину в складі глюкозо-калієво-інсулінової суміші у хворих із тяжким перебігом гострого панкреатиту супроводжувалося розвитком вірогідного негативного хронотропного ефекту та вірогідного позитивного інотропного ефекту. При цьому хвилинний об'єм кровообігу вірогідно не змінювався.

2. Введення рибоксину сприяло нормалізації показників центральної гемодинаміки. Позитивний інотропний та негативний хронотропний ефекти були найбільш виражені при тахікардії, що перевищувала 120 уд/хв, та були найменшими у хворих із тахікардією, що не перевищувала 100 уд/хв.

3. Припускається, що немає сенсу застосовувати рибоксин із метою корекції гемодинаміки за відсутності тахікардії.

## Список літератури

1. Peart J.N., Flood A., Linden J. et al. Adenosine-mediated cardioprotection in ischemic-reperfused mouse heart // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. — 2002. — Vol. 39. — P. 117-129.
2. Peart J.N., Willems L., Headrick J.P. Receptor and non-receptor-dependent mechanisms of cardioprotection with adenosine // *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. — 2003. — Vol. 284. — H519-H527.
3. Peart J.N., Gross G.J. Adenosine and opioid receptor-mediated cardioprotection in the rat: evidence for cross-talk between receptors // *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. — 2003. — Vol. 285. — H81-H89.
4. Григорьева М.Б. Влияние инозина на обмен веществ // *Химико-фармацевтический журнал*. — 1982. — Т. 16, № 4. — С. 14-22.
5. Chu Pingchun, Li Zhenyuan, Yu Tehchang. Effects of inosine on the transmembrane potential and contractility of hypoxic cardiac muscle // *Acta Physiologica Sinica*. — 1987. — Vol. 39, № 4. — P. 343-349.
6. Елисеєв В.В., Сапронов Н.С. Аденозин и функции миокарда. — Санкт-Петербург: Лань, 2000. — 160 с.
7. Juhasz-Nagy, Aviado D.M. Inosine as a cardiotonic agent that reverses adrenergic beta blockade // *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. — 1977. — Vol. 202. — P. 683-695.
8. Jones C.E., Thomas J.X.Jr., Devous M.D. et al. Positive inotropic response to inosine in the in situ canine heart // *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. — 1977. — Vol. 233, Issue 4. — H438-H443.
9. Czarniecki W., Noble M.I.M. Mechanism of the inotropic action of inosine on canine myocardium // *Cardiovascular Research*. — 1983. — Vol. 17, Issue 12. — P. 735-739.
10. Shigetoshi Chiba, Hidehiko Watanabe, Yasuyuki Furukawa. Inotropic responses of isolated atrial and ventricular muscle from the dog heart to inosine, guanosine and adenosine // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. — 1981. — Vol. 8, Issue 2. — P. 171-174.
11. Czarniecki W., Chamecki A. Haemodynamic effects of inosine. A new drug for failing human heart // *Pharmacology Research*. — 1989. — Vol. 21, № 5. — P. 587-594.
12. Smiseth O.A., Gunnes P., Sand T., Mjos O.D.// Inosine causing insulin release and increased myocardial uptake of carbohydrates relative to free fatty acids in dogs // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. — 1989. — Vol. 9, Issue 1. — P. 27-38.
13. Aviado D.M. Inosine: a naturally occurring cardiotonic agent // *Journal of Pharmacology*. — 1983. — Vol. 14, Suppl. 3. — P. 47-71.

14. Hoffmeister H.M., Betz R., Fiechtner H., Seipel L. Myocardial and circulatory effects of inosine // *Cardiovascular Research*. — 1987. — Vol. 21. — P. 65-71.

15. Williams M.H., Kreider R.B., Hunter D.W. et al. Effect of inosine supplementation on 3-mile treadmill run performance and VO<sub>2</sub> peak // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. — 1990. — Vol. 22, № 4. — P. 517-522.

16. Szabo C., Stumpf N., Radovits T. et al. Effects of inosine on reperfusion injury after heart transplantation // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2006. — Vol. 30. — P. 96-102.

17. Virag L., Szabo C. Purines inhibit poly(ADP-ribose) polymerase and modulate oxidant-induced cell death // *The FASEB Journal*. — 2001. — Vol. 15. — P. 99-107.

18. Darlington D., Gann D.S. Purine nucleosides stimulate Na/K-ATP-ase, and prolong survival in hemorrhagic shock // *Journal of Trauma, Injury, Infection & Critical Care*. — 2005. — Vol. 58. — № 5. — P. 1055-1060.

19. Schneider L., Pietschmann M., Hartwig N. et al. Inosine reduces microcirculatory disturbance and inflammatory organ damage in experimental acute pancreatitis // *American Journal of Surgery*. — 2006. — Vol. 191, Issue 4. — P. 510-514.

20. Mabley J.G., Packer P., Liaudet L. et al. Inosine reduces inflammation and improves survival in a murine model of colitis // *American Journal of Physiology: Gastrointestinal & Liver Physiology*. — 2003. — Vol. 284, № 1. — P. 138-144.

21. De Stefani S., Micali S., De Carne C. et al. Shockwave lithotripsy and protective role of inosine: early evaluation in an experimental model // *Journal of Endourology*. — 2008. — Vol. 22, № 3. — P. 1059-1064.

22. Mabley J.G., Rabinovitch A., Suarez-Pinson N. et al. Inosine protects against the development of diabetes in multiple-low-dose

streptozocin and nonobese diabetic mouse models of type 1 diabetes // *Molecular Medicine*. — 2003. — № 3-4. — P. 96-104.

23. Liaudet L., Mabley J.G., Soriano F.G. et al. Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2002. — Vol. 165, № 7. — P. 372-377.

24. Hou B., Xu Z.W., Yang Ch.W., Gao Ya. Protective effects of inosine on mice subjected to lethal total body conizing irradiation // *Journal of Radiation Research*. — 2007. — Vol. 48. — P. 57-62.

25. Liaudet L., Mabley J.G., Pacher P. et al. Inosine Exerts a Broad Range of Antiinflammatory Effects in a Murine Model of Acute Lung Injury // *Annals of Surgery*. — 2002. — Vol. 235. — P. 568-578.

26. Hasko G., Kuhel D.G., Nemeth Z.H. et al. Inosine inhibits inflammatory cytokine production by a posttranscriptional mechanism and protects against endotoxin-induced shock // *Journal of Immunology*. — 2000. — 164. — P. 1013-1019.

27. Garcia Soriano F., Liaudet L., Marton A. et al. Inosine improves gut permeability and vascular reactivity in endotoxemic shock // *Critical Care Medicine*. — 2001. — Vol. 29. — P. 703-708.

28. Бобров В.А., Волченко Г.В., Вакуленко К.Е. Синдром малого сердечного выброса и современные подходы к лечению // *Международный медицинский журнал*. — 2000. — Т. 6, № 3. — С. 11-17.

29. Grossman W. Diastolic dysfunction in heart failure. // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81. — III-1 — III-7.

30. Черников В.С., Дарбинян Т.М., Анасов К.Т. Влияние экзогенно вводимой АТФ на постшемическое восстановление функции миокарда // *Анестезиология и реаниматология*. — 1992. — № 5-6. — С. 12-15.

Отримано 14.01.13 □

Курсов С.В., Никонов В.В., Хижняк А.А., Михневич К.Г., Иевлева В.И., Белашко С.А.

Харьковская академия последипломного образования  
Харьковский национальный медицинский университет  
Харьковская клиническая больница скорой и неотложной помощи

## ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИНОЗИНА

(краткий литературный обзор

с результатами собственных наблюдений)

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы, посвященной механизмам гемодинамического и органопротекторного действия рибоксина. Приводятся результаты собственных исследований, которые указывают на наличие у рибоксина достоверного отрицательного хронотропного эффекта и достоверного положительного инотропного эффекта при введении его в дозе 800 мг. Рибоксин способствовал нормализации показателей центральной гемодинамики, и упомянутые эффекты были тем сильнее, чем более выраженной была у пациентов исходная тахикардия.

**Ключевые слова:** рибоксин, инозин, центральная гемодинамика.

Kursov S.V., Nikonov V.V., Khyzhnyak A.A., Mykhnevych K.G., Iyevleva V.I., Belashko S.A.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education  
Kharkiv National Medical University  
Kharkiv Clinical Emergency and Immediate Care Hospital,  
Kharkiv, Ukraine

## FEATURES OF HEMODYNAMIC EFFECTS OF INOSINE (a Brief Literature Review with Results of Own Observations)

**Summary.** The article presents a literature review which deals with mechanisms of hemodynamic and organ protective effects of riboxine. The results of our own investigations which indicate the presence of reliable negative chronotropic effect of riboxine and significant positive inotropic effects when introducing in a dose of 800 mg. Riboxine contributed to the normalization of the central hemodynamics indices, and the mentioned effects were the more strong, the more apparent was the patients' initial tachycardia.

**Key words:** riboxine, inosine, central hemodynamics.