

ТЕМПЕРАТУРА КАК ФАКТОР ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ МЕСТНОМ ВИДЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Ивонина Е.В., Сойхер Е.М., Копылов М.В.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия (426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: elenaivonina1968@gmail.com

Показано, что кровь или плазма крови в условиях локальной гипертермии (при искусственном повышении температуры крови и/или плазмы крови с +37 до +42°C) способна быстрее свернуться, чем в условиях локальной гипотермии (при понижении температуры с +37 до 20°C). Одновременно с этим локальная гипертермия усиливает, а локальная гипотермия ослабляет констрикторное (спастическое) действие сосудосуживающих лекарственных средств, относящихся к фармакологической группе альфа-адреномиметических средств. Кроме этого, локальная гипертермия усиливает развитие мышечного сокращения (контрактуры) в гладкомышечных образованиях стенок кровеносных сосудов в присутствии водных растворов с высоким содержанием катионов калия, в частности, в присутствии раствора 4 % калия хлорида. Поэтому указанная особенность локальных фармакотепловых воздействий рекомендуется для оптимизации гемостаза при костных кровотечениях и кровотечениях из паренхиматозных органов. С этой целью рекомендуется нагревать раневую поверхность до +42°C путем обдувания раны струей теплого сухого воздуха с помощью бытового фена или путем прикладывания к ней мягкого или твердого предмета, нагретого до +42°C. С другой стороны, показано, что охлаждение тканей до +18 - +20 °C продляет им жизнь в условиях ишемии и гипоксии за счет замедления скорости аэробного метаболизма в митохондриях. Поэтому для предотвращения некроза и инфаркта тканей различных органов при внезапной ишемии или гипоксии рекомендуется не только повышать степень артериального кровоснабжения и оксигенации организма, но и охлаждать страдающую часть тела.

Ключевые слова: локальная температура, кровотечение, гемостаз, ишемия, гипоксия, инфаркт.

TEMPERATURE AS A FACTOR OF INTERACTION IN THE FORM OF LOCAL ACTION OF DRUGS

Ivonina E.V., Soiher E.M., Kopylov M.V.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, str. Kommunarov, 281), e-mail: elenaivonina1968@gmail.com

It is shown that the blood or blood plasma in terms of local hyperthermia (under artificial temperature increase of blood and/or blood plasma from +37 to +42°C) is able to coagulate faster than in terms of local hypothermia (temperature decrease from 37 to 20 °C). Simultaneously, local hyperthermia enhances and local hypothermia attenuates constricting (spastic) the effect of vasoconstrictor drugs belonging to the pharmacological group of alpha-adrenomimetic funds. In addition, local hyperthermia enhances the development of muscle shortening (contractures) in the smooth muscle of blood vessel walls in the presence of aqueous solutions with a high content of potassium cations, in particular, in the presence of a solution of 4% potassium chloride. Therefore, the above feature of the local pharmacotherapy impacts, it is recommended to optimize bone hemostasis at bleeding and bleeding from parenchymatous organs. To this end it is recommended to heat the wound surface to +42°C by ventilate the wound a stream of warm dry air using a household hair dryer or by putting the device to her soft or solid object heated to +42 °C. On the other hand, it is shown that the cooling of the tissue to +18 - +20°C prolongs their lives in conditions of ischemia and hypoxia by slowing the rate of aerobic metabolism in mitochondria. Therefore, to prevent necrosis and infarction of tissues of various organs in a sudden ischemia or hypoxia is recommended not only to increase the degree of blood perfusion and oxygenation of the body, but also to cool the affected part of the body.

Keywords: local temperature, bleeding, hemostasis, ischemia, hypoxia, infarction.

Роль локальных температурных воздействий при местном и/или общем (резорбтивном) действии лекарственных препаратов на различные ткани тела человека и животных продолжают оставаться без достаточного внимания ученых и специалистов, в том числе фармакологов и провизоров [3,8,16,17]. Тем не менее это не снижает клиническое

значение локальных температурно-лекарственных комбинаций [2,4-7].

Исследованиями сотрудников Ижевской государственной медицинской академии, проводимых с 1985 года под руководством заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии, профессора, академика РАЕ А.Л. Уракова, установлено, что температура лекарств и тканей, взаимодействующих с лекарствами, имеет огромное значение для проявления локальных фармакологических эффектов, имеющих как специфические, так и неспецифические механизмы возникновения. Причем, интенсивное изменение температуры избранных частей тела человека очень значительно изменяет состояние тканей в самый первый отрезок времени взаимодействия [3]. Оказалось, что один и тот же лекарственный препарат может действовать либо не действовать на ткани в процессе интенсивного изменения их температуры. Более того, местное действие любого лекарственного препарата может быть парадоксальным и прямо противоположным при изменении направленности отличия его температуры от температуры тканей, с которыми он взаимодействует.

Поскольку общепринятые технологии введения лекарств в организм лишены указанного критерия качества, остается низкой точность прогноза местного действия лекарств [1,9-11]. С другой стороны, установлено, что изменение температуры органов и тканей позволяет искусственно изменять физико-химические свойства этих объектов и одновременно с этим – физико-химические свойства лекарств [12-15]. В свою очередь, значительные изменения физико-химических свойств тканей способны изменить вязкость тканей, текучесть крови, жизнеспособность и процессы адаптации клеток к условиям ишемии и гипоксии [12]. Однако значение локальной гипо-, нормо- и гипертермии для проявления местного действия кровоостанавливающих, антиишемических и антигипоксических средств остается недостаточно изученным.

Цель исследования – выяснение роли локальных температурных воздействий для проявления местного вида действия кровоостанавливающих, антиишемических и антигипоксических лекарственных средств.

Материалы и методы исследования. В условиях Ижевской государственной медицинской академии было проведено теоретическое, лабораторное, экспериментальное и клиническое исследование особенностей местного действия растворов альфа-адреномиметических средств и растворов калия хлорида при однократном применении в условиях определенной локальной температуры тканей в диапазоне +20 - +42°C. Исследование интенсивности свертывания плазмы и крови при различных температурных режимах проведено *invitro* с использованием порций донорской крови 2-х доноров. Изучение массивности кровопотери и длительности кровотечения проведено у 5 взрослых здоровых добровольцев после стандартного прокалывания у них подушечек пальцев скарификатором.

Изучение массивности и длительности истечения крови при костных и паренхиматозных кровотечениях проведено в условиях эксперимента при луночковом кровотечении из челюсти и паренхиматозном кровотечении из селезенки 5 беспородных кошек. Исследования были проведены в помещениях с температурой воздуха +24 – +25° С. Изучение эффективности антигипоксических и антиишемических средств проведено в экспериментах с 10 аквариумными рыбками породы «голубые неоны». Для этого каждая рыбка помещалась в пресную воду внутри прозрачного пластмассового шприца объемом 5 мл, после чего емкость шприца герметизировалась и регистрировалась длительность сохранения жизни рыбки в условиях прекращения поступления кислорода в воду.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы biostat по общепринятой методике.

Результаты исследования. Проведенный нами анализ общепринятых технологий исследования свертывающей активности крови и плазмы показал, что все они основаны на исследованиях, проводимых только при температуре +37°С. Никаких искусственных повышений температуры до +42°С или понижений температуры ниже +37°С не допускается. В то же время определение температуры донорской крови при вливании ее в вену пациентов и крови, истекающей из хирургических ран в условиях операций, показало, что кровь чаще всего имеет температуру ниже +37°С (вплоть до температуры +26°С). Исследование общепринятых технологий остановки паренхиматозных кровотечений показало, что в хирургии традиционные технологии гемостаза при паренхиматозных кровотечениях внутренних органов представляют собой промывание кровоточащих поверхностей раствором 0,9 % натрия хлорида при температуре +25 - +26°С. Выяснено, что при хирургических операциях при наружных кровотечениях для остановки кровотечений кровоточащую ткань механически сдавливают с помощью ватно-марлевых тампонов и/или хирургических швов, после чего рану промывают раствором 0,9 % натрия хлорида при температуре +20 - +26°С. Введение таких растворов вызывает у пациентов, находящихся в сознании, неприятные ощущения в области ран и появление чувства боли. Установлено, что чувство боли появляется из-за возникающего спазма кровеносных сосудов, который развивается рефлекторно в ответ на локальную гипотермию. Однако показано, что раствор 0,9 % натрия хлорида разводит кровь и препятствует ее свертыванию, а первоначальный спазм кровеносных сосудов сменяется их параличом при продлении охлаждения. Кроме этого, оказалось, что в условиях наркоза, а также в условиях локальной анестезии локальное охлаждение не вызывает холодовой спазм кровеносных сосудов. Следовательно, локальное охлаждение кровоточащих ран не целесообразно и даже чревато вероятностью чрезмерного истечения крови. Доказывают данное заявление данные, полученные в исследованиях

свертываемости плазмы и донорской крови. Показано, что повышение температуры крови с $+37^{\circ}\text{C}$ на 5°C уменьшает время ее свертывания в 2,5–3,0 раза, а понижение температуры крови с $+37^{\circ}\text{C}$ на $5\text{--}10^{\circ}\text{C}$ увеличивает время ее свертывания в 3–4 раза.

В острых экспериментах на кошках нами были проведены исследования массивности потери крови и длительности кровотечения при стандартном ранении селезенки в условиях различной локальной температуры раневой поверхности. Оказалось, что в условиях локальной гипертермии (при нагревании до $+42^{\circ}\text{C}$ раневой поверхности с помощью бытового фена и потока теплого воздуха или с помощью дна стеклянного лабораторного стакана с горячей водой) и локальной гипотермии (при охлаждении до $+18\text{--}+20^{\circ}\text{C}$ раневой поверхности с помощью потока холодного воздуха или дна лабораторного стеклянного стакана с холодной водой) наблюдается изменение массивности потери крови и длительности кровотечения. Показано, что локальная гипертермия укорачивает время наступления полной остановки кровотечения по сравнению с длительностью кровотечения в условиях нормальной температуры в среднем в $2,7 \pm 0,24$ раза, а локальная гипотермия удлиняет это время в среднем в $3,7 \pm 0,45$ раза ($P \leq 0,05$, $n = 5$). При этом локальная гипертермия уменьшает массивность потери крови в среднем в 2–2,5 раза, а локальная гипотермия увеличивает массу истекающей крови в 3–3,5 раза.

Результаты наблюдений за добровольцами показали, что массивность и длительность кровопотери при стандартном ранении подушечек пальцев рук скарификатором во многом зависит от локальной температуры подушечки пальцев. Искусственное нагревание дистальной фаланги руки до $+42^{\circ}\text{C}$ уменьшало потерю крови и время кровотечения в 2–4 раза по сравнению с данными, получаемыми в условиях их искусственного охлаждения до $+18^{\circ}\text{C}$.

Показано, что при инъекции лекарств в подкожно-жировую клетчатку нередко возникают очаги кровавого имbibирования тканей, а размеры кровавых инфильтратов также зависят от локальной температуры. В частности, иногда очаги кровавого имbibирования тканей приобретают гигантские размеры. При этом частота встречаемости этих постинъекционных кровоподтеков и величина их размера не связана с введением каких-то конкретных лекарственных средств и повышается при введении гепарина. Установлено, что возникновение постинъекционного кровоподтека обусловлено ранением кровеносного сосуда и появлением внутритканевого кровотечения в тех случаях, когда после удаления инъекционной иглы перфорированный участок кровеносного сосуда остается преодолимым для потока крови из него в окружающую ткань, а вытекающая кровь лишается свертывающей активности. Доказано, что срочное прикладывание к месту внутривенной инъекции пузыря со льдом способствует, а прикладывание грелки с горячей водой

препятствует кровавому имбибированию тканей вследствие угнетения свертываемости плазмы при ее охлаждении и стимуляции коагуляции плазмы при повышении ее температуры.

В опытах *in vitro* с гепаринизированной донорской и трупной кровью, а также с сырым яичным белком показано, что при повышении их температуры с +24°C до +60 – +70°C они лишаются текучих свойств и превращаются в сгусток. В связи с этим для закупорки зияющих сосудов предложено сварить кровь, вытекшую из разрезанных сосудов, используя для нагревания инъекционную иглу, являющуюся причиной разреза, поскольку она вплотную соприкасается с этой кровью и с перфорированным кровеносным сосудом.

Реальная достижимость тепловой денатурации крови с помощью инъекционных игл с мандренами при их нагревании доказана в опытах *in vitro* с гепаринизированной донорской и трупной кровью, а также с сырым куриным яичным белком. Показано, что для свертывания коллоидной белковой жидкости, находящейся вокруг иглы по всей ее длине, необходимо ввести в иглу на всю ее длину металлический мандрен так, чтобы снаружи оставалась открытая часть мандрена, достаточная для нагревания его, например, с помощью открытого огня бытовой зажигалки, и нагреть наружную часть мандрена при наблюдении за состоянием ткани вплоть до исчезновения ее текучести и прозрачности. Затем в опытах на животных было установлено, что критерием адекватности кровоостанавливающего нагревания мандрена, введенного в иглу при ее нахождении в подкожно-жировой клетчатке, является появление на коже вокруг иглы белесоватого кольца шириной около 1 мм.

В связи с этим для исключения кровоподтеков при подкожных инъекциях гепарина рекомендуется перед его введением ввести в иглу мандрен и нагреть его свободный конец, например, с помощью огня зажигалки, наблюдая за состоянием цвета кожи вокруг иглы и нагревая мандрен вплоть до появления белесоватого кольца вокруг иглы, после чего мандрен можно извлечь, к игле присоединить шприц с гепарином и ввести его. Способ профилактики основан на том, что после ранения сосудов игла нагревается и обеспечивает «сварку» («заваривание») сгустками крови сосудистых «дыр», а вводимый затем гепарин не растворяет «сваренную» кровь.

Кроме этого, в клинических и экспериментальных условиях установлено, что для исключения чрезмерной внутритканевой кровавой и воспалительной инфильтрации тканей, встречающейся при многократных инъекциях гепарина и других лекарственных средств, проколы тканей при каждой следующей инъекции следует производить на максимально возможном удалении от места предыдущей инъекции.

В исследованиях массивности потери крови и длительности времени кровотечения при проколе подушечек пальцев рук скарификатором у добровольцев установлено, что

прикладывание к ране ватно-марлевых тампонов, пропитанных раствором 0,1% адреналина гидрохлорида, либо раствором 0,1% норадреналина гидрохлорида, либо раствором 4 % калия хлорида, нагретым до +42°C или охлажденным до +20°C, влияет на показатели кровотечения. А именно – нагревание уменьшает, а охлаждение увеличивает массу истекающей крои и время кровотечения в 2–2,5 раза.

В исследованиях длительности выживаемости аквариумных рыбок в условиях острой гипоксии установлено, что изменение температуры воды на 10 °C в сторону повышения укорачивает, а в сторону понижения удлиняет длительность периода сохранения жизни рыбок без доступа кислорода в 2–3 раза. Кроме этого, гипотермия потенцирует антигипоксическое действие перекиси водорода, являющегося химическим аккумулятором кислорода.

Таким образом, локальная температура является очень важным фактором взаимодействия кровоостанавливающих и антигипоксических средств. Дело в том, что локальная температура изменяет интенсивность метаболизма и функции тканей, а также их реактивность при введении лекарств. Локальная гипертермия ускоряет и усиливает ответную реакцию тканей на лекарства-активаторы, а локальная гипотермия потенцирует действие лекарств-ингибиторов и наоборот. В частности, локальная гипертермия ускоряет процесс свертывания плазмы, свертывания крови, усиливает сосудосуживающее действие альфа-адреномиметических средств и раствора 4 % калия хлорида при местном их применении. В связи с этим повышение локальной температуры раневой поверхности усиливает местное действие кровоостанавливающих средств. Понижение температуры тормозит кислородный обмен, поэтому продляет жизнеспособность организма, органов и тканей в условиях недостатка кислорода и/или артериальной крови, а также потенцирует действие антигипоксантов типа перекиси водорода.

Список литературы

1. Никитюк Д.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А. Технология прицельной инъекции растворов болеутоляющих средств в глубокие слои мягких тканей // Российский журнал боли. – 2015. – № 1. – С.125.
2. Ураков А.Л. Холод в защиту сердца // Наука в СССР. – 1987. – № 2. – С. 63–65.
3. Ураков А.Л. Рецепт на температуру // Наука и жизнь. – 1989. – № 9. – С. 38–42.
4. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А., Решетников А.П., Шахов В.И. Местная постинъекционная агрессивность растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы ее устранения // Медицинский альманах. – 2007. – № 1. – С. 95-97.

5. Ураков А.Л., Никитюк Д.Б., Уракова Н.А., Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Решетников А.П. Виды и динамика локальных повреждений кожи пациентов в местах, в которые производятся инъекции лекарств // Врач. – 2014. – № 7. – С. 56–60.
6. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П., Аболмасов Н.Н., Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Липанов А.М., Забокрицкий Н.А., Бакуринских А.А. Искусственный пищевой комок и способ его использования для экспресс-оценки адаптации пациента к стоматологической конструкции. Заявка № 2012138000 на выдачу патента РФ.// Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. (10.04.2014). 2014. Бюл. № 10.
7. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П., Аболмасов Н.Н., Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Липанов А.М., Забокрицкий Н.А., Бакуринских А.А. Искусственный пищевой комок и способ использования искусственного пищевого комка для экспресс-оценки адаптации пациента к стоматологической конструкции. Патент № 2533840 Рос. Федерация. 2014. Бюл. № 32.
8. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Оригинальные средства гигиены для профилактики послеоперационных спаек, эффективного разжижения густых гнойных масс, серных пробок и слезных камней // Научное обозрение. – 2014. – № 2. – С. 168.
9. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., Чуркин А.В. Светящийся зонд. Заявка № 2012152356 на выдачу патента РФ. Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. 2014 (10.10.2014). Бюл. № 28.
10. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., Чуркин А.В. Светящийся зонд. Патент № 2553189 Рос. Федерация. 2015. Бюл. № 16.
11. Ураков А.Л., Никитюк Д.Б., Медведев О.С., Решетников А.П. Способ промывания желудка. Пат. 2551305 Рос. Федерация. 2015. Бюл. № 14.
12. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Агарвал Р.К., Решетников А.П., Чернова Л.В. Способ сохранения живой рыбы при транспортировке и хранении. Заявка № 2013152465 на выдачу патента РФ // Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. 2015. Бюл. № 16.
13. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Инъекционная болезнь кожи // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 19–23. URL: <http://www.science-education.ru/107-8171> (дата обращения: 22.01.2013).

14. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Разноцветная пятнистость кожи в области ягодиц, бедер и рук пациентов как страница истории «инъекционной болезни» // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 1. – С. 26-30.
15. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Инъекционная болезнь кожи // Научное обозрение. – 2014. – № 2. – С. 168–169.
16. Urakov A.L., Urakova N.A. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety // Thermology International. – 2013. – Т. 23. – № 2. – С. 70.
17. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A., Chernova L. Physical-Chemical Aggressiveness of Solutions of Medicines as a Factor in the Rheology of the Blood Inside Veins and Catheters// Journal of Chemistry and Chemical Engineering. – 2014. – V. 8. – N.01. – P. 61–65.

Рецензенты:

Ураков А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск;
Иванова М., д.м.н., и.о. профессора гигиены ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск.