

CZU: 616.008.9.612.273.1.615.21

## REALIZĂRILE FARMACOLOGILOR AUTOHTONI ÎN DOMENIUL OXIHIPERBARIEI

**Eduard CHEPTEA<sup>1</sup>, Nicolae BACINSCHI<sup>2</sup>, Veaceslav GONCIAR<sup>1</sup>, Valeriu DUBCENCO<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Catedra de farmacologie și farmacie clinică,

<sup>2</sup>Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, IP USMF Nicolae Testemițanu

### Rezumat

*Oxigenul hiperbaric se manifestă ca medicament cu o varietate de mecanisme de acțiune și efecte, cu indicații, contraindicații și reacții adverse. Diverse medicamente pot preîntâmpina sau diminua efectele toxice ale oxigenului sub presiune, iar acesta poate modifica farmacodinamia preparatelor. Oxigenobaroterapia este o metodă eficientă de tratament și profilaxie a diferitor maladii și stări patologice.*

**Cuvinte-cheie:** oxigenobaroterapie, oxigen sub presiune, oxigen hiperbaric, efecte toxice, efecte curative, convulsii, parametri biochimici

### Summary

**Achievements of pharmacologists from Republic of Moldova in the field of oxygenobarotherapy**

*Hyperbaric oxygen is manifest like a drug with a variety of mechanisms of action and effects, indications, contraindications and adverse reactions. Various drugs can prevent or reduce the toxic effects of oxygen under pressure, and it can modify the pharmacodynamics of the preparations. Oxygenobarotherapy is an effective method of treatment and prevention of various diseases and pathological conditions.*

**Keywords:** oxygenobarotherapy, oxygen under pressure, hyperbaric oxygen, toxic effects, curative effects, convulsions, biochemical parameters

### Резюме

**Достижения молдавских фармакологов в области оксигипербарии**

*Гипербарический кислород является лекарством с многообразием механизмов действия и эффектов, показаний и противопоказаний к применению и побочных эффектов. Различные лекарства могут предупредить или ослабить токсические эффекты кислорода под повышенным давлением, а сжатый кислород может видоизменять фармакодинамику лекарственных препаратов. Оксигенобаротерапия является эффективным методом лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний.*

**Ключевые слова:** оксигенобаротерапия, кислород под повышенным давлением, гипербарический кислород, токсические эффекты, лечебные эффекты, лекарственные препараты, судороги, биохимические параметры

### Introducere

Oxigenul, ca element esențial pentru existența materiei vii, reprezintă și un agent farmacologic, efectele cărui depind de concentrația lui în organism. E necesar de menționat că nivelul oxigenului în sânge este determinat nu numai de cuplarea cu hemoglobina, ci și de dizolvarea lui în plasmă. Oxigenul din plasmă este mai ușor cedat țesuturilor, din care considerente s-a recurs la utilizarea acestuia sub presiune, care crește semnificativ conținutul lui în plasmă. Caracterizarea oxigenului ca medicament se supune legităților de bază ale farmacologiei: mecanismul de acțiune, efectele, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse și parametrii farmacocinetici.

### Rezultate și discuții

Cercetările în domeniul oxigenului sub presiune sau al oxigenobaroterapiei în cadrul Catedrei de farmacologie s-au inițiat odată cu sosirea la Chișinău a savantului rus Efim Alekseevici Muhin. În acest context s-au formulat următoarele direcții de cercetări: elucidarea modificărilor fiziologice, biochimice și morfologice la acțiunea oxigenului sub presiune asupra organismului; deliberarea efectelor curativ și toxic ale oxigenului hiperbaric; interacțiunea oxigenului sub presiune cu medicamentele, cu elucidarea preparatelor capabile să înlăture și/sau să preîntâmpine efectele toxice (determinarea oxigenoprotectorilor); relevarea sinergismului sau a antagonismului dintre medicamente și oxigen pentru utilizarea ulterioară în tratamentul maladiilor și al stărilor patologice; influența oxigenului hiperbaric asupra efectelor medicamentelor [6, 16–19].

Cercetările efectuate în anii 1970-1990 în domeniul interacțiunii oxigenului sub presiune cu medicamentele au fost axate pe o gamă largă de grupe farmacologice, precum: derivații izotioureici; alfa-adrenoblocante; beta-adrenoblocante, anxiolitice; derivații GABA și ai serotoninei; glicozidele cardiace; glucocorticoizii; insulina; antiritmicele; nitrații organici; blocantele canalelor de calciu; anticoagulantele directe; analgezicele opioide; alfa- și beta-adrenomimeticele; antihistaminicele; nootropele, preparatele metabolice etc. În baza acestor cercetări s-au formulat un șir de postulate și ipoteze: elucidarea criteriilor timpurii și a celor tardive ale acțiunii curative și toxice a oxigenului sub presiune; evidențierea valorilor presiunii oxigenului, duratei expoziției și numărului de ședințe de oxigenobaroterapie, ce determină eficacitatea și inofensivitatea oxigenului hiperbaric; determinarea oxigenoprotectorilor – preparate ce vor anihila efectele toxice ale oxigenului sub presiune – și elucidarea mecanismelor posibile de protecție

ale acestora; argumentarea posibilităților utilizării asociate a oxigenobaroterapiei și a preparatelor farmacologice în tratamentul maladiilor și stărilor patologice; aprecierea influenței oxigenului hiperbaric asupra farmacodinamicii medicamentelor, cu elaborarea criteriilor eficacității și inofensivității acestora [6, 16–19].

După 1990, cercetările experimentale în domeniul oxigenării hiperbarice au fost continuate de discipolii profesorului E. Muhin – profesorii universitari Nicolai Sava, Eduard Cheptea, Veaceslav Gonciar și Valeriu Dubcenco, rezultatele cărora au fost reflectate în tezele de doctor habilitat în științe medicale.

Cercetările experimentale au demonstrat că oxigenului normobaric și cel hiperbaric au diminuat atracția către utilizarea alcoolului și a determinat o evoluție benefică a intoxicației acute și celei cronice cu alcool. Totodată, s-a constatat că asocierea oxigenului normobaric și celui sub presiune cu unele medicamente (dipromoniul, vitamina B<sub>6</sub>, naloxona) a determinat un sinergism în tratamentul intoxicației acute sau cronice cu etanol. Oxigenoterapia manifesta proprietăți psihofarmacologice (antidepressive, antagonizarea efectului sedativ-hipnotic al alcoolului), fapt ce a permis a considera această metodă prioritară în corecția intoxicației acute cu etanol, precum și a stărilor patologice care însoțesc alcoolismul cronic [9].

Studiile experimentale au demonstrat efectele benefice ale asocierii oxigenului sub presiune cu enterosorbția în evoluția hepatitei toxice acute cauzate de tetraclorura de carbon. Oxigenobaroterapia (2 atm 60 min 5 și, respectiv, 10 ședințe) a contribuit la utilizarea glucozei pe calea aerobă, cu micșorarea folosirii lipidelor, ceea ce s-a reflectat pozitiv asupra evoluției proceselor reparative în ficat. Totodată, nu s-au depistat modificări esențiale în metabolismul proteic și conținutul bilirubinei. Normalizarea activității transaminazelor și fosfatazei alcaline, îndeosebi după 10 ședințe de oxihiperbarie, ne permite să concluzionăm că oxigenul hiperbaric contribuie la accelerarea proceselor reparative în ficat, cu menținerea activității funcționale a hepatocitelor și activității citocromului P-450. Oxigenul sub presiune a contribuit de asemenea la normalizarea nivelului radicalilor liberi, ceruloplasminei și transferinei, ce denotă menținerea sau activarea sistemului antioxidant al hepatocitelor [5, 8].

Oxigenul sub presiunea de 6 atm 50 min. determină o majorare a activității alaninaminotransferazei (AIAT), aspartataminotransferazei (AsAT), fosfatazei alcaline și gama-glutamiltanspeptidazei (γ-GTP) în ser, cu micșorarea activității fructozo-1,6-difos-

fataldolazei (FDF-A) și creatininfosfochinazei (KFK). Se poate considera că creșterea activității acestor enzime, provocată de oxigenul hiperbaric, este determinată de creșterea tonusului simpatic și activarea proceselor de peroxidare a lipidelor, cu afectarea membranelor celulare. Beta-adrenoblocantul propranolol în doză de 1,5 mg/kg, administrat cu 10-15 min. înainte de expoziție la oxigenul hiperbaric, reducea activitatea AIAT, AsAT, γ-GTP și o majora pe cea a FDF-A și KFK [11].

Oxigenul sub presiunea de 6 atm 50 min. provoacă un sindrom convulsiv la circa 90% din șobolani, dezvoltarea edemului pulmonar și moartea a circa 30% animale, precum și majorarea conținutului în plasmă de lipide totale, fosfolipide totale, colesterol total, lipoproteine totale, glucoză și uree. Derivații izotiourici izoturon și difetur preîntâmpinau dezvoltarea convulsiilor, edemului pulmonar, moartea animalelor și majorarea parametrilor biochimici. Derivații benzodiazepinici diazepam și fenazepam anihila evoluția sindromului convulsiv și edemului pulmonar. Diazepamul nu influența nivelul lipidelor totale, glucozei și ureei, iar fenazepamul – pe cel al glucozei. Astfel, preparatele studiate pot fi considerate oxigenoprotectori, capabili să protejeze organismul de acțiunea toxică a oxigenului hiperbaric, iar parametrii biochimici studiați pot servi drept criterii de eficacitate și inofensivitate a oxigenobaroterapiei [12].

Cercetările experimentale au demonstrat că la asocierea cu oxigenul sub presiunea de 3 atm 60 min., diazepamul în doză de 5 mg/kg manifesta un efect mai pronunțat de micșorare a nivelului proteinelor totale, globulinelor totale, alfa-2-globulinelor, gama-globulinelor, cu majorarea conținutului albuminelor, beta-globulinelor și coeficientului albumine-globuline. Oxigenobaroterapia preîntâmpina creșterea nivelului ureei, fibrinogenului, dar accentua reducerea conținutului azotului ureei cauzate de derivatul benzodiazepinic [13].

Studiul proceselor POL și al sistemului antioxidant a demonstrat că oxigenul sub presiune (6 atm 50 min.) manifesta efecte toxice, cu intensificarea POL și dezechilibrul enzimelor antioxidante (micșorarea activității SOD, catalazei, activității antioxidante totale și majorarea activității glutatationperoxidazei). Propranololul în doză de 1,5 mg/kg preîntâmpina activarea proceselor POL și intensifica activitatea enzimelor sistemului antioxidant. În aceste condiții, diazepamul manifesta o acțiune protectoare mai slabă față de efectele toxice ale oxigenului hiperbaric [14, 15].

Oxigenul sub presiune în regim toxic (6 atm 50 min.) este responsabil de dezvoltarea sindromului convulsiv, letalității și edemului pulmonar. Studiul unei game variate de preparate farmacologice a demonstrat că agoniștii benzodiazepinici (diazepamul, fenazepamul), alfa-2-adrenomimeticul cu acțiune centrală (clonidina), derivații izitioureici (izoturonul, difeturul), alfa-adrenoblocantele (fentolamina, tropafen) și beta-adrenoblocantul (propranololul) manifestau un efect protector împotriva toxicității oxigenului hiperbaric. În același timp, beta-1-adrenoblocantul (talinololul), H<sub>1</sub>-antihistaminicul (difenhidramina) și agonistul GABA-receptorilor (oxibatulul de sodiu) nu influențau semnificativ dezvoltarea edemului pulmonar. Un efect sinergic referitor la supraviețuirea animalelor s-a constatat la asocierea izoturonului cu diazepamul, fenazepamul și propranololul [9].

Sub influența complexă a digoxinei cu fraxiparina și oxigenul hiperbaric la animalele intacte, în miocard se restabilește practic nivelul tuturor produșilor peroxidării lipidelor (POL): hidroperoxidizilor inițiali (HPLi), hidroperoxidizilor intermediari (HPLint.) și dialdehidei malonice (DAM). Activitatea superoxidismutazei (SOD) crește și mai mult, comparativ cu lotul animalelor nesupuse oxihiperbariei, iar activitatea catalazei se intensifică față de lotul animalelor în care fraxiparina s-a administrat de sine stătător. În ficat crește conținutul HPLint. În raport cu efectul preparatelor în normobarie, sporește cantitatea hidroperoxidizilor finali (HPLf) și activitatea catalazei față de valorile considerate de referință, iar activitatea inhibată a SOD se menține la același nivel ca și în experiențele din condițiile normoatmosferice. Normalizarea legăturilor de corelație dintre enzimele lizozomale, între enzimele antioxidante cu conținutul produșilor POL la utilizarea asociată a digoxinei, fraxiparinei și oxigenării hiperbarice în cadrul insuficienței cardiace acute indică influența benefică a hiperoxibariei asupra efectelor farmacologice ale preparatelor medicamentoase în direcția intensificării acțiunii lor curative în contextul patologiei cardiace [7].

În cercetările experimentale la animalele cu insuficiență cardiacă acută, oxigenobaroterapia (2 atm 60 min.) a determinat o micșorare a activității glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-6-FDH), succinatdehidrogenazei (SDH) și o majorare a activității piruvatchinazei (PK). La asocierea digoxinei cu oxigenul sub presiune, la animalele cu insuficiență cardiacă acută s-a restabilit activitatea G-6-FDH, NAD-malatdehidrogenazei (MDH) și hexochinazei (HK). Tratamentul șobolanilor cu insuficiență cardiacă

acută cu strofantină și oxigen hiperbaric a contribuit la restabilirea activității majorității enzimelor proceselor glicolitice în ficat [3].

Oxigenul sub presiune a determinat o micșorare a activității G-6-FDH, succinatdehidrogenazei (SDH) și o majorare a activității lactatdehidrogenazei (LDH) la șobolanii cu insuficiență cardiacă acută. La aceste animale, asocierea oxigenului hiperbaric cu digoxina a contribuit la restabilirea activității SDH, MDH, fără a modifica activitatea G-6-FDH, HK și LDH, iar asocierea oxigenobaroterapiei cu strofantina a determinat restabilirea activității HK și LDH [4].

Studiul proceselor POL și al activității unor enzime ale sistemului antioxidant în hepatita toxică acută a demonstrat că enterosorbantul Medicas E, oxigenul sub presiune și asocierea lor în termenele timpurii (7 zile) diminuau preponderent nivelul HPLf, iar în termenele tardive (14 zile) normalizau conținutul HPLi și HPLf în ficat. Cărbunele Medicas E contribuia la corecția nivelului hidroperoxidizilor în cord, îndeosebi după 14 zile de utilizare, efect ce predomină și la asocierea lui cu OBT. Oxigenul sub presiune + cărbunii activi reduceau semnificativ nivelul DAM în creier pe fundalul creșterii conținutului hidroperoxidizilor lipidici, cauzate de acțiunea hiperoxică a oxigenului sub presiune. Enterosorbția și asocierea ei cu oxigenul sub presiune micșora nivelul hidroperoxidizilor, cu normalizarea conținutului DAM în rinichi, îndeosebi în termenele tardive ale hepatitei toxice. În afecțiunea hepatică experimentală, asocierea cărbunelui medicinal și Medicas E cu OBT contribuia la restabilirea activității SOD, catalazei și glutatioreductazei (GR) în ficat. OBT și asocierea ei cu Medicas E intensifica activitatea SOD și o reducea pe cea a catalazei și glutatioreductazei în miocard, la modelarea hepatitei toxice. Cărbunii activi contribuiau la restabilirea activității SOD în creier în termenele timpurii ale afecțiunii hepatice, efect ce se potențează la asocierea lor cu OBT și în termenele tardive. Oxigenul sub presiune și asocierea lui cu Medicas E intensifică activitatea SOD, GR și o normalizează pe cea a catalazei în rinichi la animalele cu hepatită toxică acută [2].

## Concluzii

În baza analizei cercetărilor efectuate, putem concluziona că oxigenul sub presiune manifestă proprietățile unui agent farmacologic, iar oxigenobaroterapia reprezintă o metodă eficientă și de perspectivă în tratamentul maladiilor și al stărilor patologice, îndeosebi însoțite de hipoxii.

În același timp, o gamă variată de medicamente manifestă acțiune protectoare împotriva efectelor

toxice ale oxigenului și/sau amplifică efectele curative ale oxigenului hiperbaric. Totodată, hiperoxia poate influența efectele farmacologice ale preparatelor, fapt important pentru dozarea, potențarea efectelor benefice și reducerea reacțiilor adverse ale acestora.

## Bibliografie

1. Bacinschi N. ș.a. *Aspectele patogenetice ale utilizării oxihiperbariei în tratamentul hepatitei toxice acute*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 57-62.
2. Bodrug E. *Particularități farmacologice ale sorbantului Medicas E și asocierii lui cu oxigenobaroterapia*. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2012. 175 p.
3. Cazacu V. *Modificarea proceselor glicolitice în ficat sub influența glicozidelor cardiace pe fundal de insuficiență cardiacă acută în condiții normo- și hiperoxibarice*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 118-123.
4. Cazacu V. *Studiul modificărilor metabolismului glucidic în miocard sub influența glicozidelor cardiace pe fundal de insuficiență cardiacă acută în condiții normo- și hiperoxibarice*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 112-117.
5. Gonciar V. *Optimizarea farmacologică și utilizarea rațională a enterosorbției*. Teză de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2008. 260 p.
6. Muhin E.A., Bacinschi N., Gonciar V. *Oxigenul hiperbaric ca agent farmacologic: efecte curative și toxice*. În: Realizările farmacologiei naționale în perioada anilor 1971-2001. Chișinău, 2001, p. 16-22.
7. Scutari C. *Contribuții la studiul interacțiunii farmacodinamice a digoxinei cu fraxiparina și hiperoxibarica pe fundal de insuficiență cardiacă acută*. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2000. 177 p.
8. Бачинский Н.Г., Гикавый В. И., Гончар В.И. *Патогенетические аспекты применения гипербарической оксигенации при токсическом гепатите*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. 5-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 28-29 мая 2003 г. Санкт-Петербург, 2003, с. 34.
9. Гончар В.И. и др. *Влияние лекарственных препаратов на последствие кислорода под повышенным давлением*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VIII-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 15-16 марта 2012 г. Санкт-Петербург, 2012, с. 31.
10. Дубченко В.В., Мухин Е.А. *Перспективы применения гипербарической оксигенации, лекарственных средств и их сочетаний в лечении алкогольной интоксикации*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 24-27.
11. Кептя Э. *Влияние пропранолола на изменение активности некоторых ферментов, вызываемых гипербарическим кислородом*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. 5-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 28-29 мая 2003 г. Санкт-Петербург, 2003, с. 48.
12. Кептя Э.Б., Гончар В.И., Бачинский Н.Г. *Влияние некоторых производных тиомочевины и бензодиазепина на токсические эффекты гипербарического кислорода*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 31 мая – 1 июня 2006 г. Санкт-Петербург, 2006, с. 35.
13. Кептя Э.Б., Гончар В.И., Бачинский Н.Г. *Влияние гипербарической оксигенации в лечебном режиме на изменения показателей белкового обмена, вызываемые диазепамом*. В: Баротерапия в комплексном лечении раненых, больных и пораженных. VII-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием, 12-13 марта 2009 г. Санкт-Петербург, 2009, с. 34.
14. Кептя Э.Б., Гончар В.И., Бачинский Н.Г. *Влияние диазепамы, кислорода под повышенным давлением и их сочетания на процессы ПОЛ и антиоксидантную систему*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VIII-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 15-16 марта 2012 г. Санкт-Петербург, 2012, с. 41-42.
15. Кептя Э.Б., Гончар В.И., Бачинский Н.Г. *Влияние пропранолола, кислорода под повышенным давлением и их сочетания на процессы ПОЛ и антиоксидантную систему*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VIII-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 15-16 марта 2012 г. Санкт-Петербург, 2012, с. 42.
16. Мухин Е.А. и др. *Гипербарическая фармакология*. Кишинэу, 1978, 123 с.
17. Мухин Е.А. и др. *Гипербарическая фармакология*. Кишинэу, 1985, 120 с.
18. Мухин Е.А. и др. *Гормоны и кислород под повышенным давлением*. Кишинэу, 1988, 120 с.
19. Мухин Е.А. *Лекарственные препараты и механизмы токсического действия кислорода под повышенным давлением*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 10-14.

**Nicolae Bacinschi**, prof. univ.,  
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,  
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md