

АНТИОКСИДАНТЫ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А. В. ПЕРЕПЕЛИЦА, проф. Л. Т. КИРИЧЕК

ANTIOXIDANTS IN INTENSIVE THERAPY OF SURGICAL PATIENTS

A. V. PEREPELITSA, L. T. KIRICHEK

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины,
Харьковский государственный медицинский университет, Украина*

Представлен обзор литературы о лечебных свойствах антиоксидантов и возможности использования их в интенсивной терапии больных хирургического профиля с указанием современных препаратов антиоксидантного действия.

Ключевые слова: антиоксиданты, интенсивная терапия, хирургическая патология.

Literature review about therapeutic properties of antioxidants and possibility to use them in intensive care of surgical patients is presented. Modern medications with antioxidant effect are described.

Key words: antioxidants, intensive care, surgical pathology.

Интенсивная терапия наиболее широко используется в практике лечения послеоперационных больных, цель которого — закрепить эффект хирургического вмешательства и стабилизировать жизнеспособность организма. Она достигается применением в первую очередь фармакологических средств, стимулирующих функции жизненно важных органов путем избирательного действия на их активность или за счет мобилизации центрального звена их регуляции. Вместе с этим жизнедеятельность организма связана также с целым рядом универсальных реакций, поддержание которых является необходимым условием противодействия различным патологическим процессам. Среди них одним из важнейших показателей гомеостаза является прооксидантно-антиоксидантное равновесие, восстановление которого в любой клинической ситуации обеспечит положительную направленность специальных приемов лечения. Будучи тесно связанной с дисбалансом основных медиаторов (симпатикотония), нарушением биоэнергетических процессов (аденин-нуклеидный пул), дисфункцией генетического аппарата клетки (ДНК-зависимые реакции), интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к висцеральной патологии, острое течение которой не исключает необходимости восстановления специальными фармакологическими средствами энерго-метаболической недостаточности функционально спровоцированного органа [1]. С этой целью в первую очередь могут использоваться антиоксиданты — лекарственные средства, ослабляющие выраженность процессов ПОЛ и активизирующие субстраты естественной антиоксидантной системы (АОС) защиты организма.

Современные антиоксиданты — многочисленная группа лекарственных средств природного и синтетического происхождения, разного химического строения (пептидные, непептидные), определяющего особенности механизма и диапазона антиоксидантного влияния их на основные факторы защиты организма от окислительного стресса [2]. Исходя из универсальной роли энерго-метаболического объекта воздействия антиоксидантов, можно утверждать, что они обладают многокомпонентной фармакодинамикой: гепато-, кардио-, нейро-, иммуно- и липопротекторным влиянием. Кроме того, им свойственно противовоспалительное, противоаллергическое, противодиабетическое, антибактериальное, противошоковое и ранозаживляющее действие [3]. Это определяет широкие возможности практического использования антиоксидантов, в том числе и в области интенсивной терапии хирургических больных, хотя данные литературы об их применении в хирургической практике немногочисленны и практически не систематизированы.

Сравнительный анализ номенклатуры лекарственных препаратов, применяемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии, показал, что факторами, формирующими их использование для лечения реанимационных больных, являются характер основного заболевания, возраст больного и наличие сопутствующей патологии; в хирургических отделениях по сравнению с отделениями общего профиля число используемых препаратов наибольшее: 30 и более на одного больного [4]. В их числе антиоксиданты фигурируют как препараты витаминного действия (Е, С) и не составляют отдельную фармакологическую группу, как, например, в кардиологии, где уже имеется положительный опыт их внедрения [5, 6], хотя

манифестация неотложных состояний там не менее частая, чем у хирургических больных.

В литературе наиболее полно освещен вопрос о применении антиоксидантов при язвенной болезни на этапе хирургического лечения. Теоретическим обоснованием этого являются данные о том, что различные сбои в тканевом метаболизме, вызванные избыточным характером ПОЛ и недостаточностью АОС, нарушают проницаемость клеточных мембран за счет потери липидными молекулами белкового покрытия (структурного антиоксиданта), что при наличии изменений со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, микроциркуляции, транскпиллярного обмена и других нарушений приводит к образованию язв на слизистой оболочке желудка [6]. Повреждение клеток свободными радикалами связывают с ишемией в периульцерозной зоне слизистой оболочки, «оксидантным взрывом», создаваемым лейкоцитами в области воспалительно-клеточной инфильтрации, а также с усилением липооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты [7]. Ишемический компонент влечет за собой биоэнергетическую гипоксию, которая в терминальной стадии также приводит к активации ПОЛ, увеличению проницаемости тканевых структур, что провоцирует появление полиорганной, мультифункциональной и неспецифической патологии, требующей применения лекарственных корректоров доставки кислорода в клетку [8]. Развитие патологических изменений при этом усугубляется еще и тем, что интенсификация свободнорадикального окисления полиеновых липидов, входящих в состав молекулярных комплексов биомембран, снижает концентрацию жирорастворимых витаминов и тем самым нарушает витаминный статус организма [9]. Именно поэтому активность внутриклеточной антиоксидантной защиты у больных язвенной болезнью неадекватна разрушительной силе прооксидантных процессов, а традиционная фармакотерапия язвенной болезни не приводит к уравниванию указанных процессов [10]. Это послужило поводом к тому, что в мировой медицинской практике в 90-х г.г. возник новый подход к лечению эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны препаратами с антиоксидантным действием (INDEX MEDICUS, 1990–2000 г.г.).

Этот опыт был использован в наших клиниках при геморрагических состояниях, в том числе сопутствующих язвенной болезни [11–12], при которой желудочное кровотечение является прямым показанием для хирургического вмешательства. Известно, что при острой кровопотере всегда присутствуют факторы гипоксии и стресс-реакции, которые являются пусковыми механизмами активации ПОЛ [13]. Сочетание базисной терапии и хирургических приемов с антиоксидантами повышает уровень показателей АОС и ингибирует ПОЛ у больных с гастродуоденальным кровотечением [14]. Применение антиоксидантов в этих

клинических ситуациях позволяет частично исключить из комплексной терапии трансфузии, предупредить в послеоперационном периоде гнойно-воспалительные осложнения, ускорить заживление язв, предупредить образование деформирующего рубца, сократить пребывание больных в стационаре. Включение антиоксидантов в предоперационную подготовку снижает выраженность липопероксидации в послеоперационном периоде [15], что может быть использовано и для оценки тяжести эндотоксикоза, и для прогнозирования течения и исхода заболевания [16].

Отдельные работы посвящены некоторым аспектам свободнорадикальных процессов и кислородтранспортной функции крови при трансплантации и реперфузии печени [17, 18]. При этом было установлено, что во время беспеченочного периода и при реперфузии печени наблюдается наиболее выраженный сдвиг со стороны показателей свободнорадикальных и антиоксидантных свойств крови. Отмечая обратимый характер таких нарушений, авторы указывают на наибольшую опасность этих этапов, поскольку отмеченные сдвиги ПОЛ способны привести к необратимым повреждениям трансплантата, а параллельное снижение кислородтранспортной функции крови может быть одним из патогенетических звеньев деструктивного повреждения печени при реперфузии. О необходимости применения антиоксидантов при такого рода хирургических вмешательствах свидетельствуют и данные, полученные при свободной пересадке мышечного лоскута, поскольку ишемические и реперфузионные повреждения тканей нуждаются в фармакологической защите, которая бы угнетала процессы ПОЛ, повышала АОС защиты тканей, стабилизировала клеточные и субклеточные мембраны с сохранением целостности эндотелия сосудов [19]. Другими словами, и в этом случае интенсивной послеоперационной терапии речь идет об антиоксидантах.

Окислительная свободнорадикальная перекисная деструкция липидов — характерная особенность нарушения метаболизма в органах и тканях организма при критических состояниях различного генеза. В специальном исследовании [20] показано, что в интенсивном лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, особенностью которой является не только совокупность всех повреждений, но и патологически обусловленный синдром взаимного отягощения, связанный с перекисным дисбалансом, рациональным является сочетание средств неотложной помощи со средствами, восстанавливающими равновесие в системе ПОЛ — АОС и отражающими состояние гемодинамики и кислородного гомеостаза, которые определяют тяжесть и исход травмы. К такому же выводу привели наблюдения за состоянием АОС и уровнем оксида азота у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, ожоговой болезнью и гипертоническим кризом, где для устранения признаков эндогенной интоксикации при неот-

ложных состояниях наиболее эффективными оказались антиоксиданты [21].

Объективно показанная необходимость и возможность применения антиоксидантов в интенсивном лечении неотложных состояний у больных хирургического профиля в настоящее время обеспечивается современными метаболическими средствами, активно укрепляющими АОС организма. К ним в первую очередь относятся природные антиоксиданты, представляющие так называемую неферментативную АОС организма, — жирорастворимые витамины (Е, А), которые встроены непосредственно в структуру плазматических микросомальных и других мембран, то есть в места, наиболее уязвимые для процессов ПОЛ. В связи с антиоксидантными свойствами эти препараты нашли применение в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, глазных болезней. Они используются для уменьшения побочного действия химиотерапевтических препаратов, при хронических гепатитах, мышечных дистрофиях, в педиатрической, геронтологической практике, при склеродермии и псориазе в дерматологии, а также при патологии в виде нарушения дифференцировки и пролиферации тканей, снижения общей резистентности и иммунореактивности, вызванных сдвигом прооксидантно-антиоксидантного равновесия в направлении активации ПОЛ.

α-Токоферол (витамин Е) взаимодействует с углеводной цепью арахидоновой кислоты, уплотняет липидный слой мембран и тем самым стабилизирует оболочки клеток, сохраняя активность мембраносвязанных ферментов (убихинон). Ослабляет процессы ПОЛ, связываясь с ОН-радикалом, наиболее агрессивным и короткоживущим из активных форм кислорода, а также с супероксидом кислорода. Препарату свойственно и опосредованное защитное влияние на ДНК и хроматин от свободнорадикальной атаки. Это достигается стимуляцией репликации ДНК, синтеза и функции убихинона, выработки гормона коры надпочечников.

Ретинол (витамин А) и его предшественники каротиноиды являются соединениями с легко окисляющейся структурой в виде сопряженных одинарных и двойных связей между атомами углерода, обуславливающих их биологическую, в том числе и антиокислительную, активность. Эта способность легко и обратимо присоединять и отдавать кислород способствует защите биологических мембран, включая и фоторецепторы сетчатки глаза, от повреждения активными формами кислорода. Одновременно ретиноиды выступают в роли внутриклеточных донаторов кислорода и могут действовать и как антигипоксанты.

Убихинон (кофермент Q) структурно близок к *α-токоферолу*, жирорастворим, что определяет его связь с липидными компонентами мембран. Биологическая роль связана с участием в митохондриальной цепи транспорта электронов в качестве одного из компонентов и кофермента входящих

в эту цепь сукцинат, Q-НАДН-Q-редуктазных и цитохром с Q-оксидазной систем. Убихинон является важнейшим переносчиком электронов в дыхательной цепи, регулирует окислительный гомеостаз, стимулируя повышение уровня природных антиоксидантов в организме. Препарат эффективен при разных заболеваниях, особенно связанных с сердечно-сосудистой патологией.

Аскорбиновая кислота (витамин С) — водорастворимая антиоксидантная система биологических жидкостей (кровь, лимфа, ликвор, внутри- и внеклеточная вода) с большими резервными возможностями буфера для стабилизации окислительного равновесия в организме. Благодаря наличию в молекуле аскорбиновой кислоты диенольной группы ($-\text{C}=\text{C}=\text{C}-$), она обладает сильными восстановительными свойствами и вместе с системой глутатиона, другими антиокислительными витаминами, селеном, фенольными соединениями (ароматические аминокислоты, меланин), ионами металлов, входящими в окислительные центры оксидоредуктаз, потенцирует и пролонгирует антиокислительную активность в организме.

Антиоксидантное действие аскорбиновой кислоты является неспецифическим фармакодинамическим эффектом витамина С и имеет очень широкие показания, из которых такие, как инфекционные заболевания печени, нефропатии беременных, болезнь Адисона, вяло заживающие раны и переломы костей, дистрофии и другие патологические процессы, связанные с восстановлением окислительного равновесия.

Наряду с перечисленными природными, существуют и экзогенные ингибиторы ПОЛ — синтетические антиоксиданты, корригирующие кислородзависимые патологические состояния. К ним относится *дibuнол* (ионал), который, несмотря на форму выпуска для местного применения (линимент), используется при ряде заболеваний, сопровождающихся активацией ПОЛ, в том числе и при гастродуоденальных язвах [22], *эмоксипин*, обладающий широко используемыми в кардиологии антигипоксическим и антиоксидантным эффектами, и *мексидол* с кардио- и нейропротекторным действием, которое находит широкое применение в неврологии при нарушении мозгового кровообращения, атеросклерозе, последствиях инсульта. Проводится изучение новых антиоксидантов *оксипина*, *мексикора*, *триметазидина*, *эрисода* и *рексода* (последние два — аналоги супероксиддисмутазы).

Одним из перспективных современных антиоксидантов является *тиотриазолин*, который на основе антиокислительных свойств обладает высокой фармакотерапевтической активностью и поликомпонентным действием, благодаря чему приказом МЗ Украины с 1999 года он введен в перечень жизненноважных препаратов с широкими показаниями к клиническому применению. Препарат активизирует антирадикальные ферменты СОД и каталазу, антиперекисный фермент

глутатионпероксидазу, способствует более экономному расходованию эндогенного антиоксиданта — токоферола. Вместе с этим тормозится образование начальных и конечных продуктов ПОЛ в патологически измененных тканях, тем самым сохраняется структурно-функциональная целостность мембран кардио- и гепатоцитов. Тиотриазолин широко применяется в кардиологии и гепатологии и является перспективным для других отраслей медицинской практики [3].

В последнее время антиоксидантные свойства обнаружены у ряда известных препаратов, таких как димексид, пробукол, натрия тиосульфат, трентал, курантил, моксонидин, парацетам, натрия оксипутират, бемитил, троксевазин, силибор, флакумин и других, для которых присутствие в спектре их фармакологической активности антиоксидантных эффектов создает дополнитель-

ные возможности оптимизации лечения больных в экстремальных состояниях, к числу которых относится хирургическое вмешательство и клинические показания к его проведению [23].

Итак, по данным литературы, антиоксиданты — перспективные средства, повышающие эффективность интенсивной терапии больных хирургического профиля. При этом их применение в комплексе интенсивной терапии таких больных должно осуществляться с учетом ранее апробированных принципов, установленных на основе практического опыта кардиологии, гепатологии, неврологии. Наиболее общим из этих правил является обязательный контроль за состоянием окислительного гомеостаза в процессе лечения и контроль за количеством (дозой) поступившего антиоксиданта во избежание возможного у таких препаратов парадоксального действия [2].

Литература

1. Заводская И. С., Сапронов Н. С., Бульон В. В., Хныченко Л. К. Экспериментальное обоснование фармакотерапии сердечно-сосудистой и гастродуоденальной патологии, вызванной экспериментальным воздействием на организм // Вестн. РАН.— 1998.— № 1.— С. 23–26.
2. Лукьянчук В. Д., Лысенко Е. А., Савченкова Л. В., Бибик Е. Ю. Фармакология средств, регулирующих прооксидантно-антиоксидантное состояние организма: Методические рекомендации.— Луганск, 1999.— 37 с.
3. Тиотриазолин / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др.— Запорожье-Львов, 2005.— 144 с.
4. Лабутева Л. А., Захарова О. В. Сравнительный анализ ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии разного профиля // Человек и лекарство: Тез. докл. 5-го Рос. нац. конгресса.— М., 1998.— С. 697–698.
5. Меерсон Ф. З., Малышев И. Ю. Феномен адаптационной стабильности структур и защита сердца.— М.: Наука, 1993.— 158 с.
6. Яковлева Л. В., Сахарова Т. С., Бунятян Н. Д., Чикиткина В. В. Перекисное окисление липидов та антиоксиданти при виразковій хворобі шлунка // Клін. фармація.— 1999.— Т 5, № 1.— С. 27–29.
7. Пасечников В. Д., Мосин В. И., Вирчанский А. О. Перекисное окисление липидов и антиокислительная ферментная система слизистой оболочки желудка при язвенной болезни // Тер. архив.— 1988.— № 2.— С. 30–33.
8. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патофизиол. и экспер. тер.— 2004.— № 2.— С. 2–11.
9. Гомбоева С. Б., Шумаев К. Б., Геслер Н. Н., Ланкин В. З. Механизм окисления β-каротина и полиеновых жирных кислот // Докл. РАН.— 2001.— Т. 377, № 3.— С. 402–405.
10. Подопригорова В. Г., Хибин Л. С., Козлов Н. Б., Барсель В. А. Изучение эффективности синтетических антиоксидантов в лечении больных язвенной болезнью // Кл. медицина.— 1999.— № 3.— С. 32–35.
11. Рак О. Л., Федев О. С., Коломоць М. Ю. Вплив антиоксидантів на процеси пероксидного окислення ліпідів та стан протиоксидантної системи при виразковій хворобі, ускладненій гострою шлунково-кишковою кровотечею // Укр. тер. журн.— 2000.— Т. 2, № 1.— С. 54–57.
12. Применение α-токоферола ацетата у гинекологических больных с хронической кровопотерей / Н. И. Тихомирова, О. Н. Олейникова, С. Э. Швецов и др. / Рос. мед. журн.— 2001.— № 2.— С. 31–33.
13. Кизиченко Н. В., Архипенко Ю. В. Защитный эффект адаптации к стрессу от повреждений, вызванных геморрагическим шоком: роль антиоксидантной системы // Бюл. эксп. биол. и медицины.— 1998.— № 9.— С. 270–273.
14. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями при консервативном и оперативном лечении / Н. С. Утешев, Г. В. Пахомова, Л. Ф. Тверитнева и др. // Вест. хирургии им. И. И. Грекова.— 1999.— Т. 158, № 6.— С. 24–26.
15. Лахин Р. Е. Роль предоперационной подготовки в предупреждении окислительного стресса у больных с печеночной недостаточностью: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук.— 1999.— 22 с.
16. Шаробаро В. И., Богачев Р. С., Левина З. К. Прогностическая значимость хемилюминисцентных типов реагирования плазмы больных язвенной болезнью // Кл. медицина.— 1999.— № 8.— С. 19–20.
17. Некоторые аспекты свободнорадикального повреждения трансплантированной печени / И. И. Деметьева, М. Ю. Андрианова, М. В. Палюлина и др. // Патол. физиол. и эксп. тер.— 2001.— № 3.— С. 23–25.
18. Зинчук В. В., Ходосовский М. Н., Дремза И. К. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при реперфузии

- печени // Патол. физиол. и эксп. терапия.— 2002.— № 4.— С. 8–11.
19. Экспериментальное изучение возможности фармакологической защиты тканей мышечного лоскута от ишемического и реперфузионного повреждения при его свободной пересадке / С. П. Галич, Н. Ф. Дрюк, Л. А. Стеченко и др. // Клін. хірургія.— 1999.— № 1.— С. 35–36.
20. *Картавенко В. И., Голиков П. П., Давыдов Б. В., Андреев А. А.* Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Патол. физиол. и эксп. терапия.— 2004.— № 1.— С. 8–10.
21. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П. П. Голиков, Н. Ю. Николава, И. А. Гавриленко и др. // Патол. физиол. и эксп. тер.—2000.— № 2.— С. 6–8.
22. *Корочин И. М., Пославский М. В.* Применение антиоксиданта дибунола для местного лечения гастродуоденальных язв // Сов. медицина.—1983.— № 12.— С. 102–104.
23. *Тараканов А. В., Никитина Н. А., Татарченко А. Д., Домашенко Н. Н.* Антигипоксический эффект моксонидина (ЦИНТ) — основа применения в экстремальной терапии // Человек и лекарство: Матер. 5-го Рос. нац. конгресса.— М., 1998.— С. 459.

Поступила 04.12.2007