

ПРЕПАРАТЫ С АНТИГИПОКСИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКЕ БОЛЬНЫХ

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко;
Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского;
ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва;
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек,
Республика Кыргызия

Представлена оценка эффективности использования препаратов, обладающих антигипоксическими свойствами (рибоксина и гипоксена), в предоперационной подготовке больных для оптимизации восстановительных процессов после обширных полостных оперативных вмешательств. В рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 36 больных (27 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 26 до 70 лет, находившихся под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии, которым дополнительно к стандартной схеме предоперационной подготовки в течение 3 дней назначали в 1-й группе ($n = 12$) 200 мг рибоксина (ОАО «ХФК Акрихин», п. Старая Купавна Московской области), во 2-й группе ($n = 12$) – 140 мг гипоксена (ЗАО «Корпорация Олифен», Москва) 1 раз в сутки в/в капельно. 3-ю группу ($n = 12$) – контроль – составили больные, которые получали предоперационную подготовку по стандартной схеме. Установлено, что исследуемые препараты способствовали стабилизации частоты сердечных сокращений и ударного объема сердца в ранний послеоперационный период, уменьшали выраженность метаболических сдвигов в организме, обусловленных развитием гипоксии, улучшали общее состояние больных и сокращали время пребывания в реанимационном отделении. Показано, что рибоксин наиболее эффективен в первые сутки (часы) после операции, тогда как гипоксен обладает более продолжительным (до 5 сут) свойством.

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксические средства, предоперационная подготовка, рибоксин, гипоксен, пировиноградная кислота, молочная кислота, метаболические сдвиги, ударный объем сердца, частота сердечных сокращений.

Введение

Одной из проблем современной хирургии является разработка способов и методов, позволяющих снизить операционный риск и оптимизировать течение послеоперационного периода. Обширные оперативные вмешательства всегда сопряжены с развитием нарушений в функциональном состоянии систем жизнеобеспечения организма, что определяет необходимость предупреждения этих дисфункций в ходе предоперационной подготовки [1, 3].

В настоящее время с этой целью широко используются медикаментозные средства, спектр действия которых направлен не только на коррекцию негативного восприятия операционного стресса, но и ведущего синдрома, присутствующего при любых обширных хирургических операциях – метаболических нарушений в различных органах и тканях, обусловленных гипоксией.

Гипоксия, лежащая в основе многих патологических процессов, не только усугубляет состояние больного во время оперативного вмешательства, но и способствует ухудшению процессов восстановления в послеоперационном периоде. Медикаментозная коррекция гипоксии и связанных с ней метаболических сдвигов в

организме подразумевает воздействие непосредственно на процессы митохондриального окисления (биоэнергопродукции) и наработку дополнительных энергетических субстанций в клетках.

Цель исследования – оценка эффективности использования препаратов, обладающих антигипоксическими свойствами (рибоксина и гипоксена), в предоперационной подготовке больных для оптимизации восстановительных (реабилитационных) процессов после обширных полостных оперативных вмешательств.

Материал и методы

Под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии после полостных оперативных вмешательств находились 36 больных (27 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 26 до 70 лет. Операции проводились по поводу онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, калькулезного холецистита.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом лечебного учреждения. До операции пациенты были распределены на 3 группы по 12 человек в каждой. Средний возраст больных составил $(44,3 \pm 3,8)$, $(48,7 \pm$

3,7) и $(46,6 \pm 3,5)$ лет в 1-, 2-й и 3-й группах соответственно. Для объективизации и интеграции информативных анамнестических, клинико-физиологических и лабораторных показателей, используемых с целью рандомизации групп, у каждого пациента был рассчитан клинический индекс тяжести заболевания (КИТЗ). Расчет КИТЗ осуществлялся с помощью математического метода взвешенного усреднения.

$$\text{КИТЗ} = \sum P_i \lg X_i,$$

где X_i – простое число, соответствующее порядковому номеру показателя (симптома, признака);

P_i – градация показателя (симптома, признака).

Клинико-физиологические показатели были ранжированы и выражены в баллах (от 1 до 4) в соответствии с установленными количественными градациями. При ранжировании показателей соблюдалось правило: чем существеннее значение признака (симптома) в определении тяжести заболевания, тем выше его порядковый номер. КИТЗ вычисляли для каждого больного 1 раз при поступлении в стационар.

Все больные получали стандартную предоперационную подготовку, премедикацию и интенсивную послеоперационную терапию в соответствии с заболеванием, по поводу которого производилось оперативное вмешательство. Анестезиологическое пособие включало в себя многокомпонентную анестезию с интубацией трахеи (закаись азота с кислородом), применение общего нейроанестетика калипсола или кетамина, фентанила, нейролептика дроперидола, а также миорелаксантов в общепринятых дозировках.

Фармакологическая предоперационная подготовка больных начиналась за 3 сут до оперативного вмешательства. Пациентам 1-й группы в течение 3 сут дополнительно к стандартной схеме предоперационной подготовки назначали 200 мг рибоксина (10 мл 2 % раствора 1 раз в сутки в/в капельно). Во 2-й группе больные в течение 3 сут получали 140 мг гипоксена (2 мл официального 7 % раствора 1 раз в сутки в/в капельно). 3-я группа пациентов являлась контрольной.

Состояние больных и динамику послеоперационного течения (восстановления) оценивали по комплексу информативных клинико-физиологических и лабораторных показателей, регистрируемых на трех этапах: за 3 дня до операции (до назначения препаратов), в 1-е и 5-е сутки после операции. Об эффективности препаратов (рибоксина и гипоксена) в предоперационной подготовке больных судили также по ко-

личеству суток пребывания пациентов в реанимации. Для приведения к единому числовому значению оцениваемых показателей на каждом этапе рассчитывали клинический индекс тяжести состояния (КИТС) пациентов по методике, описанной выше. Отличительной особенностью вычисления КИТС было исключение анамнестических признаков заболевания и дополнительное включение показателей (симптомов, признаков), характеризующих состояние послеоперационной раны (интенсивность болей, отечность краев, заживление, наличие отделяемого и его характер) и тяжесть состояния больного (уровень сознания, перистальтика кишечника, расстройства функции внешнего дыхания и др.).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ MS Excel-2010 и XLSTAT Pro 7.5. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, а при динамическом обследовании одной группы (до и после операции) – t-критерия Уилкинсона.

Результаты и их обсуждение

Сформированные группы пациентов были относительно равноценны по среднему показателю КИТЗ, который в 1-й группе составил $(55,9 \pm 2,1)$, во 2-й – $(58,1 \pm 2,3)$ и в 3-й – $(57,7 \pm 2,2)$ ед.

После операции у пациентов 3-й группы наблюдалось ухудшение ряда гемодинамических показателей, что проявлялось снижением ударного объема сердца (УОС) и увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Системное артериальное давление (АД) и конечное диастолическое наполнение левого желудочка сохранялись на предоперационном уровне.

Исследуемые препараты не оказывали значимого влияния на уровень АД, но способствовали стабилизации ЧСС и УОС. Так, прирост ЧСС в 1-е сутки после операции в группах пациентов, получавших препараты, был почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (рис. 1). На 5-е сутки ЧСС у больных 1-й группы была практически такой же, как перед операцией, при этом в 3-й группе данный показатель был статистически значимо выше предоперационного уровня (рис. 2). УОС в 1-е сутки после операции в 1-й и 2-й группах уменьшался соответственно на 17,1 и 16,2 % ($p > 0,05$), в то время как в 3-й группе – на 24,4 % ($p < 0,05$). На 5-е сутки после операции УОС во 2-й группе соответствовал предоперационному уровню.

Важным показателем, характеризующим состояние энергетического обмена в организме, является уровень содержания в крови молоч-

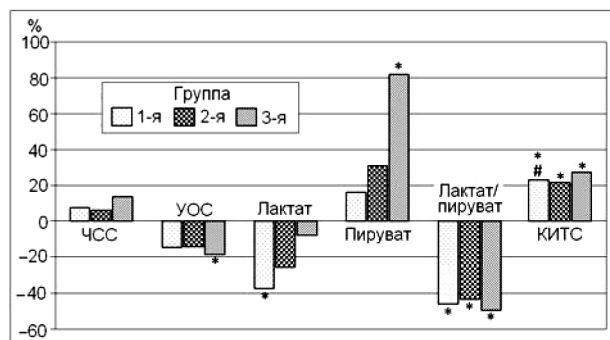


Рис. 1. Влияние исследуемых препаратов на динамику показателей в 1-е сутки после операции.

Здесь и на рис. 2:

- * отличия от соответствующих предоперационных показателей при $p < 0,05$ (по t-критерию Уилкоксона);
- # отличия от соответствующих показателей 3-й группы при $p < 0,05$ (по U-критерию Манна-Уитни).

ной и пировиноградной кислот (лактата и пирувата). Средние значения концентраций этих метаболитов во всех группах больных как до, так и после операции варьировали в пределах нормальных величин. Однако соотношение лактат/пируват перед операцией во всех группах превышало норму в 1,7–2,0 раза, что свидетельствовало об усилении процессов анаэробного гликолиза у пациентов на фоне затруднения энергозависимых механизмов ресинтеза глюкозы из молочной кислоты, обусловленного основным заболеванием. В 1-е сутки после операции во всех группах отмечалось увеличение концентрации пирувата в крови, при одновременном снижении содержания лактата и уменьшении соотношения лактат/пируват до уровней нормальных значений (см. рис. 1), что можно оценить как позитивные изменения в состоянии энергетического обмена у больных вследствие комплекса проводимых в реанимационном отделении восстановительных мероприятий.

На 5-е сутки после операции, когда пациенты уже находились в профильном отделении, наблюдалась обратная динамика рассматриваемых выше показателей, наиболее выраженная в 3-й группе. По сравнению с показателями в

1-е сутки в 3-й группе уровень лактата вырос на 44,6 % ($p < 0,05$), соотношение лактат/пируват – на 121,8 % ($p < 0,05$), а по сравнению с предоперационными значениями – на 33,1 ($p < 0,05$) и 12,8 % соответственно (см. рис. 2). Под влиянием препаратов прирост концентрации лактата и соотношения лактат/пируват на 5-е сутки по сравнению с показателями в 1-е сутки был значительно меньшим, чем в контрольной группе. Как видно из рис. 2, по сравнению с предоперационными показателями на 5-е сутки после операции в 1-й и 2-й группах содержание лактата в крови и соотношение лактат/пируват снизились, чего не наблюдалось в 3-й группе.

Описанные изменения в исследуемых группах находили свое отражение и на таком интегральном показателе состояния больных, как температура тела. Во всех группах после операции имело место ее увеличение (в 3-й группе – на 5-е сутки – статистически достоверное при $p < 0,05$). На фоне препаратов (рибоксина и гипоксена) прирост температуры тела относительно значений до операции был менее выраженным, чем в 3-й группе, и не имел статистической значимости.

Оперативное вмешательство статистически достоверно ухудшало общее состояние больных. КИТС в 1-е сутки после операции возрастал во всех группах ($p < 0,05$) (см. рис. 1). Предоперационное трехсуточное назначение препаратов в той или иной степени уменьшало тяжесть состояния пациентов. У больных 1-й группы КИТС в 1-е сутки после операции был на 8,8 % ниже, чем в 3-й группе ($p < 0,05$) (см. рис. 1). На 5-е сутки данный показатель в 3-й и 1-й группе больных практически не изменялся, при этом по сравнению с 3-й группой КИТС значимо уменьшался на 9,1 % во 2-й группе ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

Об эффективном влиянии препаратов на процессы восстановления пациентов свидетельствует и продолжительность их пребывания в реанимационном отделении. Если в 3-й группе она составила ($3,4 \pm 1,5$) сут, то в 1-й и 2-й группах больных – соответственно ($2,8 \pm 1,7$) и ($2,5 \pm 1,0$) сут. Различия в продолжительности пребывания в отделении пациентов 3-й и 2-й группы статистически достоверные ($p < 0,05$).

Анализируя полученные данные, видно, что препараты, оказывающие регулирующее влияние на процессы энергообеспечения в организме, могут занять достойное место в системе предоперационной подготовки больных, которым требуется проведение обширных оперативных вмешательств. Следует отметить, что эффективность рассматриваемых препаратов

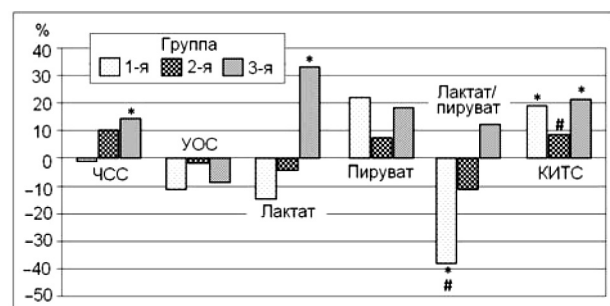


Рис. 2. Влияние рибоксина и гипоксена на динамику показателей на 5-е сутки после операции.

(рибоксина и гипоксена), обладающих антигипоксическими свойствами, различна.

Так, рибоксин, являясь предшественником АТФ и активируя ферменты цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), наибольшую эффективность оказывает в ранние сроки после операции. Об этом свидетельствуют повышение эффективности насосной функции сердечной мышцы, наименьший уровень лактата и пирувата в крови и наиболее выраженная позитивная динамика у пациентов 1-й группы в 1-е сутки после операции такого интегрального показателя, как КИТС, снижение которого по сравнению с контрольной группой было статистически достоверным (см. рис. 1).

На 5-е сутки после операции наиболее благоприятные изменения отмечались во 2-й группе больных, что также проявлялось повышением эффективности насосной функции сердца (увеличением УОС при умеренном нарастании ЧСС), нормализацией показателей углеводного обмена (лактата и пирувата) и восстановлением КИТС до уровня, статистически достоверно не отличающегося от предоперационного (см. рис. 2).

Полученные эффекты исследуемых препаратов связаны с особенностями спектра их фармакологической активности. Период полуэлиминации рибоксина составляет около 12–15 ч, поэтому через 1 сут в организме остаются лишь следы этого препарата и эффекты, связанные с его включением в обмен азотистых оснований пуринового ряда, прекращаются. Накапливающегося (кумулятивного) эффекта, как видно по полученным нами данным, у этого препарата нет.

В то же время, гипоксен, являясь полифенольной структурой убихинонового компонента, участвующего в дыхательной цепи переноса электронов, обеспечивает высокую эффективность тканевого дыхания в условиях гипоксии [5] у больных в первые часы и дни после обширных оперативных вмешательств. Несмотря на то, что период его полуэлиминации существенно не отличается от рибоксина, развитие фармакологического эффекта пролонгировано во времени. Более продолжительное действие гипоксена, по сравнению с рибоксином, может быть обусловлено антиоксидантными свойствами препарата и его мембраностабилизирующим действием

[2, 4]. Развитие этих эффектов требует, судя по представленным нами данным, большего времени, чем вмешательство в обмен азотистых оснований пуринового ряда, что обуславливает клинически выраженную эффективность гипоксена не только в 1-е, но и на 5-е сутки после операции.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения в предоперационную подготовку больных современных препаратов, регулирующих процессы энергообразования, что позволяет почти на $1/3$ сократить время восстановления в ранний послеоперационный период после обширного оперативного вмешательства.

2. Препараты с антигипоксическими свойствами, восполняющие резервы энергодающих субстратов (рибоксин), наиболее эффективны в течение первых суток (часов) после операции, тогда как препараты, обладающие регулирующим свойством на систему передачи электронов по дыхательной цепи и повышающие антирадикальную защиту (гипоксен), оказывают более продолжительное действие, позволяют предупредить метаболические нарушения в системах энергообеспечения и стабилизировать гемодинамические показатели как в 1-е, так и на 5-е сутки после операции.

Литература

1. Клиническая фармакология : избр. лекции / С.В. Оковитый, В.В. Гайворонский, А.Н. Куликов, С.Н. Шуленин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 608 с.
2. Кузьменко В.В., Кочетов М.В. Антиоксиданты мексидол и гипоксен в хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья. – 2008. – № 34. – С. 115–122.
3. Оптимизация лечения пациентов стабильной стенокардией при реваскуляризации миокарда / И.Г. Гордеев, А.Ю. Лебедева, Е.Е. Лучинкина, Л.Л. Клыков // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 225–230.
4. Семиголовский Н.Ю., Акимов А.Г. Механизмы защитного действия олифена в остром периоде инфаркта миокарда // Механизмы регуляции физиологических функций. – СПб. : ЛНЦ АН России, 1992. – С. 109–110.
5. Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Гипоксен. – СПб. : ФАРМиндекс, 2001. – 104 с.