

**Досвід застосування похідних бурштинової кислоти
у пацієнтів відділення інтенсивної терапії для хірургічних хворих
після оперативних втручань на органах черевної порожнини**

**В.М. МЕЛЬНИК, О.О. БУГАЙ, Є.В. ЦЕМА, Б.А. ПЛІЩ,
І.В. ЗАТОВСЬКИЙ, А.Г. ГАЛОЧКІН**

Резюме. *В статті розглянуті питання застосування антиоксидантних препаратів в інтенсивній терапії хворих хірургічного профілю. Особливу увагу приділено аналізу ефективності застосування похідних бурштинової кислоти щодо їх впливу на тривалість знаходження пацієнтів на штучній вентиляції легень, динаміку нормалізації показників газообміну та гемодинаміки в ранньому післяопераційному періоді. Доведено, що застосування похідних бурштинової кислоти достовірно покращує показники кислотно-лужного стану крові, водно-електролітного обміну, сатурацію крові киснем та основні біохімічні показники крові, порівняно з контрольною групою хворих.*

Ключові слова: *інтенсивна терапія, солі бурштинової кислоти, ранній післяопераційний період.*

В сучасній реаніматології відзначаються тенденція до створення, апробування та впровадження у широке клінічне використання нових методик лікування, що дозволяють отримати максимальний терапевтичний ефект за рахунок впливу на ключові ланки патофізіологічних механізмів, що мають місце при значних порушеннях компенсаторних можливостей організму, які вкладаються у синдромокомплекс поліорганної недостатності [3]. Важливу роль у формуванні цих патофізіологічних зрушень на сьогоднішній день відводять таким процесам, як порушення нуклеарного обміну, клітинного енергетичного потенціалу, активації перекисного окислення ліпідів та вільнорадикальних реакцій. Вказані процеси ініціюються при альтерації клітинних мембран, деструкції ядерних нуклеопротеїнових комплексів, порушенні спряження процесів окисного фосфорилування в мітохондріях, дезінтеграції структурно-функціональних компонентів цитозолу [1].

У випадках, коли в тканині з ферментними системами біологічного окислення, ушкодженими ішемією, надходить неадекватно велика кількість кисню, виникає перекисне окислення тканин. При перекисному окисленні ушкоджуються побудовані з фосfolіпідів мембрани клітин і органили протоплазми (а отже порушується вироблення енергії), страждає сурфактант легень, що є ліпопротеїдом. Перекисне окислення білків – це інактивація численних ферментів, а вуглеводів – це деполімеризація полісахарідів, що призводить до ушкодження міжклітинної речовини матриксу [3].

Очевидно, перекисне окислення є наслідком не тільки абсолютної, але й відносної гіпероксії. Таким чином, відновлення кровотоку в тканинах

необхідно починати з низьких концентрацій O_2 , використовувати інгібітори ксантиноксидази та класичні антиоксиданти (наприклад, сукцинат) [5].

Сучасний арсенал засобів для проведення антиоксидантної терапії досить широкий і нараховує декілька сотень найменувань [2]. Здебільшого для корекції порушеного енергетичного потенціалу організму при різних патологічних станах в залежності від етіології, особливостей патогенезу та клінічних проявів сьогодні широко використовуються антиоксиданти, що умовно можна розділити на 5 груп:

- прямі антиоксиданти та антигіпоксанти;
- мембранопротектори;
- засоби метаболічної терапії (інгібітори та індуктори мікросомальних систем);
- засоби, що впливають на процеси тканинного обміну (вітаміни, пептиди, амінокислоти, гідролізати білків, анаболіки, адаптогени та ін.);
- імунomodulatory (імункоректори) та цитокіни [4].

Медико-біологічні аспекти сучасних антиоксидантів широко висвітлені в сучасній фаховій літературі [1, 5, 7, 8]. Значну лікувальну та профілактичну дію автори обґрунтовують щодо таких клітинних антиоксидантів, як коензиму $Co\ Q-10$ (убіхінону), цитохрому C та $P-450$, активних форм амінокислот, їх похідних, препаратів бурштинової кислоти тощо. Ця група біологічно активних сполук здатна в залежності від рівня енергетичного статусу організму суттєво вплинути на:

- оптимізацію процесів мікросомального окислення в мітохондріях;
- репродукцію та клітинну проліферацію, неспецифічну регуляцію (корекцію) імунного статусу;
- якісний та кількісний склад крові та її біохімічних показників;
- стабілізацію біологічних мембран та мембранних структур;
- підвищення сумарного антиоксидантного потенціалу печінки, серця, нирок, головного мозку;
- посилення дії інших біологічно активних речовин [7].

В представленому дослідженні ми зупинились на похідних бурштинової кислоти, тому що окислення сукцинату є необхідною умовою підтримки пулу ди- і трикарбонових кислот в циклі Кребса. При цьому спостерігається монополізація дихального ланцюга сукцинатом, як результат відбувається швидкий ресинтез АТФ клітинами і підвищується їх антиоксидантна резистентність [6]. Таким чином, похідні бурштинової кислоти є однією з найбільш перспективних груп препаратів, застосовуваних для пригнічення перекисного окислення ліпідів.

Метою роботи було вивчення терапевтичної ефективності застосування похідних бурштинової кислоти, еквімолярної суміші N -метиламонію сукцинату натрію та N -метиламонію сукцинату калію, порівняно зі стандартними схемами ведення післяопераційних хворих після виконання оперативного втручання на органах черевної порожнини.

Матеріали і методи

В основу дослідження покладено клінічний досвід лікування 65 хворих прооперованих з приводу злоякісних новоутворень низхідної ободової та прямої кишки, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії для хірургічних хворих ГВМКЦ «ГВКГ» МО України з 02.12.2005 р. по 26.03.2008 р. Всі хворі, які брали участь у дослідженні, в плановому порядку поступили для виконання оперативного втручання на органах черевної порожнини з приводу злоякісних новоутворень товстої та прямої кишки.

Хворі були розподілені на дві групи: контрольну та досліджувану. В досліджувану групу увійшов 31 (47,7%) хворий: 21 (67,7%) чоловік та 10 (32,3%) жінок. Середній вік хворих досліджуваної групи склав $48 \pm 2,5$ років.

В контрольну групу увійшло 34 (52,3%) хворих: 23 (67,6%) чоловіки та 11 (32,4%) жінок. Середній вік хворих контрольної групи склав $47 \pm 2,7$ років.

Таким чином, групи спостереження були репрезентативними за віком, статтю, характером перенесеного оперативного втручання та строками після перенесеної операції.

Характер запланованих оперативних втручань був наступним: черевно-анальна резекція прямої кишки – 20 (31%), геміколектомія – 28 (43%), передня резекція прямої кишки – 17 (26%).

Всі досліджувані хворі поступили до відділення реанімації та інтенсивної терапії безпосередньо після виконання оперативного втручання на органах черевної порожнини.

У всіх досліджуваних хворих проводився цілодобовий моніторинг системної гемодинаміки: апаратний контроль артеріального тиску і пульсу апаратом UTAS UM-300 Patients Monitor, вимірювання центрального венозного тиску за методом Moritz. У кожного з досліджуваних хворих ми оцінювали наступні клініко-лабораторні показники: показники газів крові: pO_2 , pCO_2 ; показники систолічного артеріального тиску; показники частоти серцевих скорочень.

Усі хворі з досліджуваної групи отримували еквімолярну суміш N-метиламонію сукцинат натрію (N-(1-дезоксі-D-глюцитол-1-іл)-N-метиламонію натрію сукцинату) та N-метиламонію сукцинат калію (N-(1-дезоксі-D-глюцитол-1-іл)-N-метиламонію калію сукцинату) (далі – солей бурштинової кислоти) за наступною схемою: 1000 мг еквімолярної суміші солей бурштинової кислоти на добу у вигляді 5% водного розчину (20 мл), в один прийом перорально протягом трьох днів під час проведення комплексної передопераційної підготовки, та після надходження до відділення реанімації та інтенсивної терапії протягом усього періоду перебування у відділенні (крім першої доби). В ранньому післяопераційному періоді препарат вводився через назогастральний зонд.

Схема лікування хворих контрольної групи не передбачала застосування препаратів з антиоксидантним механізмом дії.

Статистичну обробку вірогідності отриманих результатів клінічного дослідження ми проводили з допомогою параметричного критерію Стьюдента. За рівень вірогідності результатів дослідження брали загальноприйнятій в медичній статистиці показник – $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Отримані показники системної гемодинаміки та напруження газів крові у хворих груп спостереження представлені у табл. 1 та 2.

Таблиця 1

Показники гемодинаміки у хворих груп спостереження протягом перших чотирьох діб лікування

Показник гемодинаміки	Досліджувана група				Контрольна група			
	1-ша доба	2-ша доба	3-ша доба	4-ша доба	1-ша доба	2-ша доба	3-ша доба	4-ша доба
АТ, мм рт. ст.	140±5,4	131±4,1	123±5,0	122±3,9	150±5,2	144±4,5	139±4,1	135±5,3
ЧСС, уд/хв	107±4,1	97±4,6	81±4,3	76±3,8	121±5,4	112±5,8	96±6,1	88±4,6

Таблиця 2

Показники напруження газів крові у хворих груп спостереження протягом перших чотирьох діб лікування

Показник напруження газу в плазмі крові	Досліджувана група				Контрольна група			
	1-ша доба	2-ша доба	3-ша доба	4-ша доба	1-ша доба	2-ша доба	3-ша доба	4-ша доба
pO ₂ , мм рт. ст.	76±2,1	86±2,4	91±2,7	95±2,1	67±2,9	72±3,2	82±3,3	87±3,1
pCO ₂ , мм рт. ст.	44±0,8	42±0,9	41±0,6	40±0,5	48±1,1	46±1,0	45±0,8	43±0,6

З табл. 1 та 2 видно, що застосування похідних бурштинової кислоти при незначній різниці терапевтичного ефекту (що оцінювався шляхом порівняння динаміки зміни досліджуваних показників) в перші години після операції, до кінця першої доби має істотну перевагу порівняно зі стандартною схемою лікування.

Застосування препарату солей бурштинової кислоти в першу добу після оперативного втручання здійснює істотний вплив на кінцевий результат лікування не тільки основного захворювання, але й запобігає розвитку

ускладнень з боку інших органів та систем, що скомпрометовані супутньою патологією. Динаміка нормалізації показників газів крові свідчить про більш ефективне усунення прихованих ознак дихальної недостатності, більш швидку нормалізацію функції зовнішнього дихання в досліджуваній групі хворих порівняно з контрольною, що є статистично достовірними.

Слід зауважити, що в досліджуваній групі не спостерігалось побічних ефектів з боку травної чи інших систем, пов'язаних із застосуванням препарату солей бурштинової кислоти.

Середній термін перебування хворих у відділенні реанімації та інтенсивної терапії у досліджуваній групі склав $3,5 \pm 0,2$ діб, а відповідний показник у контрольній групі був достовірно вищим ($p < 0,05$) і склав $4,3 \pm 0,3$ діб.

Висновки

1. Застосування похідних бурштинової кислоти достовірно покращує показники кислотно-лужного стану крові, водно-електролітного обміну, сатурацію крові киснем та основні біохімічні показники крові, порівняно з контрольною групою хворих.

2. Виявлені зміни досліджуваних показників обумовлюють більш сприятливий перебіг раннього післяопераційного періоду, порівняно з пацієнтами контрольної групи, який проявляється достовірним ($p < 0,05$) зменшенням тривалості перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії.

3. Застосування антиоксидантної терапії у комплексній інтенсивній терапії хірургічних хворих в ранньому післяопераційному періоді є перспективним напрямком в сучасній реаніматології та інтенсивній терапії, а тому потребує подальшого всебічного вивчення.

Література

1. Барабай В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабай, Д.А. Сутковой. – К. – 1997. – Ч. 1. – 220 с.
2. Гилман А.Г. Клиническая фармакология / А.Г. Гилман. – М: Практик, 2006. – 1648 с.
3. Зильбер А.П. Этюды критической медицины // Медицина критических состояний / А.П. Зильбер. – Петрозаводск, 1995. – 284 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М., 2006. – Т. 1. – 624 с.
5. Стратегия антиоксидантной защиты в клинической практике: современные взгляды на проблему / Б.А. Плиш, Б.А. Лищук, И.В. Затовский, Б.В. Кравченко // Сборник статей международной научно-практической конференции ВМедА им. Кирова. – СПб., 2004. – С. 127–131.
6. Резенфельд А.Д. Регуляция сукцинатом вклада митохондрий в поддержание рН при АТФ-азных нагрузках: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.37 «Анестезиология і реаніматологія» / Резенфельд А.Д. – М., 1983. – 16 с.
7. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу за екстремальних станів / М.Ф. Тимочко, О.П. Єлісєєва, Л.І. Кобилянська, І.Ф. Тимочко. – Львів: Місіонер, 1998. – 142 с.

8. Lehninder A.L. Bioenergetics and metabolism. In: Principles of Biochemistry / A.L. Lehninder, D.L. Nelson, M.M. Cox – 4th. – New York: Worth Publishing, 2003. – 230 p.

**Опыт использования производных янтарной кислоты
у пациентов отделения интенсивной терапии для хирургических больных
после оперативных вмешательств на органах брюшной полости**

**В.М. МЕЛЬНИК, А.А. БУГАЙ, Е.В. ЦЕМА, Б.А. ПЛИШ,
И.В. ЗАТОВСКИЙ, А.Г. ГАЛОЧКИН**

Резюме. В статье рассмотрены вопросы применения антиоксидантных препаратов в интенсивной терапии больных хирургического профиля. Особенное внимание уделено анализу эффективности применения производных янтарной кислоты у пациентов хирургического профиля в раннем послеоперационном периоде. Изучено влияние антиоксидантной терапии на длительность нахождения пациентов на искусственной вентиляции легких, динамику нормализации показателей газообмена и гемодинамики в раннем послеоперационном периоде. Доказано, что применение производных янтарной кислоты достоверно улучшает показатели кислотно-основного состояния крови, водно-электролитного обмена, сатурацию крови кислородом и основные биохимические показатели крови, по сравнению с контрольной группой больных.

Ключевые слова: интенсивная терапия, соли янтарной кислоты, ранний послеоперационный период.

**An experience of using of sodium succinate in patients
of reanimation department after abdominal operations**

**V.M. MELNIK, O.O. BUGAJ, E.V. TSEMA, B.A. PLISH,
I.V. ZATOVSKIY, A.G. GALOCHCIN**

Summary. These trials were conducted to collect data for clinical application of sodium succinate in patients after the abdominal surgery. The safety and efficacy data were analysed. The collected satisfactory information testifies that peroral application of sodium succinate solution improves the course of disease in patients after the abdominal surgery.

Key words: abdominal surgery, intensive therapy, sodium succinate.