

Теоретичне обґрунтування фармакологічної корекції гіпоксії у пацієнтів відділень інтенсивної терапії

С.В.Бабенко, А.В.Лі, Л.В.Бондар, Сандипан Халдер, Ю.І.Налапко

ДЗ «Луганський державний медичний університет» (ректор — професор В.К.Івченко),
Луганська обласна клінічна лікарня (головний лікар — доцент Ф.Т.Соляник)
Луганськ, Україна

Розглянуто роль гіпоксії в розвитку критичних станів у пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Показано, що постійним супутником гіпоксичних уражень є порушення системи антиокислювального захисту. При порушеннях мозкового та коронарного кровотоку патогенез порушень принципово не відрізняється, що є теоретичним підґрунтям розробки універсальної схеми корекції гіпоксії. Особлива роль у даній схемі належить донатору фосфатидилхоліну цитіколіну та препарату, що володіє одночасно антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями, — Актовегіну.

Ключові слова: гіпоксія, лікування, антиоксидантна терапія, фосфатидилхолін.

Критичні стани і гіпоксія

Будь-який критичний стан, яка б причина не була основою його розвитку, як-то травма, інсульт, панкреонекроз або еклампсія, характеризується відносно невеликим переліком типових патологічних процесів, що визначають перебіг і результат хвороби. До таких процесів слід віднести шок, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, синдром системної запальної реакції, ендотеліальну дисфункцію, імунний дистрес. Слід визнати, що лідером за частотою розвитку та несприятливих наслідків, у тому числі і найбільш драматичним, є гіпоксія.

Гіпоксичні стани супроводжують широке коло тяжких захворювань. Це практично вся кардіоваскулярна і цереброваскулярна патологія, порушення кровотоку в результаті тромбозів та емболій, черепно-мозкова травма (показово, що під час останньої від гіпоксії страждає не тільки головний мозок, а й інші органи і системи, регуляція діяльності яких визначається центральною нервовою системою), багато інших. Парадоксальним у цій ситуації є той науковий факт, що настільки поширений патологічний процес, при досить детальній вивченості багатьох його механізмів, залишається невирішеною проблемою сучасної медицини [1].

Традиційно розгляд питання боротьби з гіпоксією починався з кисневої терапії та вибору режимів вентиляції легенів. Дуже часто саме цими компонентами інтенсивного лікування даний аспект лікування і завершувався. Який

вплив робить кисень, як він метаболізується та чи метаболізується взагалі, чи має він побічні ефекти, які препарати можуть цьому сприяти, чи необхідно в умовах гіпоксії активувати метаболізм тканин або навпаки, проводити гіпобіотичну терапію — безліч цих та інших питань, як правило, залишалися за рамками уваги клініцистів. Ще два десятиліття назад зв'язок між епізодом гіпоксії в ранньому посттравматичному періоді й інфекційними ускладненнями, які розвивалися через 2-3 тижні після травми, здавався умовним. Важливість ролі кисню та гіпоксії у розвитку критичного стану й ускладнень травми, інсульту, інфаркту сьогодні змушує клініциста володіти біохімічними основами гіпоксії, що дає можливість патогенетично обґрунтовано впливати на ці процеси.

Незалежно від етіології ішемії, у тому числі мозку, її завжди супроводжує каскад патобіохімічних змін, або «ішемічний каскад», обумовлений зниженням мозкового кровотоку, який при несприятливому перебігу захворювання та/або недостатньої корекції закінчується необоротним пошкодженням тканини за механізмами некрозу й апоптозу [2-4].

Кисень для будь-якої клітини є провідним енергоакцептором у дихальному мітохондріальному ланцюзі. Зв'язуючись з атомом заліза цитохромоксидази, молекула кисню піддається чотирьохелектронному відновленню і перетворюється на воду. Але в умовах порушення енергоутворюючих процесів дисбаланс енергетично-

го метаболізму може негативно позначитися на клітці і навіть призвести її до загибелі. Головною причиною негативних наслідків цих порушень є утворення при неповному відновленні кисню високореакційних, а тому токсичних, вільних радикалів або генеруючих їх продуктів, що обумовлює формування п'ятої стадії «ішемічного каскаду», яка характеризується підвищеним синтезом NO, генерацією активних форм кисню, активацією вільнорадикальних процесів з розвитком оксидантного стресу [5].

У процесі гіпоксії відзначаються зміни і в гліколітичному шляху утворення АТФ. Посилення гліколізу є альтернативним окислювальному фосфорилуванню компенсаторним процесом. Спочатку відбувається активація гліколізу і накопичення молочної кислоти. Однак навіть коли гліколіз постачає до 80% усієї утвореної енергії, він задовольняє потреби обмінної клітини лише на одну третину; якщо причини ішемії не усуваються, то настає гальмування гліколізу. Пошкодження системи транспорту АТФ часто випереджає порушення його утворення, викликаючи роз'єднання синтезу та утилізації АТФ, пояснюючи можливість виникнення незворотних ушкоджень клітин мозку на тлі досить високого рівня АТФ. Поряд з пригніченням синтезу АТФ при ішемії порушується транспорт та утилізація цього макроерга, що є раннім і тяжким симптомом ішемії, оскільки значна частина АТФ, синтезованого в мітохондріях, утилізується енергозалежними системами, розташованими поза мітохондріями [6].

Критичні стани та оксидантний стрес

Стрес, гіпоксія, гіперліпідемія служать пусковими факторами вільнорадикального окислення (ВРО) — процесу безпосереднього перенесення кисню на субстрат з утворенням перекисів, кетонів, альдегідів, що індукують реакції перекисного окиснення за участю так званих активних форм кисню — супероксидного аніону, пероксиду водню і гідроксильного радикала [7, 8].

Головним пусковим фактором порушень ВРО і антиокислювального захисту (АОЗ) часто є гіпоксія. Це обумовлено тим, що жирні кислоти, які забезпечують на 75-80% енергетичні потреби, наприклад, міокарда, засвоюються тільки при його достатньому забезпеченні киснем шляхом окисного фосфорилування [6]. Таким чином, гіпоксія і збільшення енергетичних витрат міокарда стимулюють активність симпатoadреналової системи і ліполіз з надмірною мобілізацією жирних кислот. Збільшен-

ня в крові концентрації неутілізованих вільних жирних кислот призводить до активації ВРО.

Для підтримання сталості концентрації перекисів ліпідів у біологічних мембранах необхідна збалансована взаємодія реакцій утворення цих продуктів (реакції оксидації) та механізмів контролю, які ведуть до гальмування їх утворення (реакції антиоксидації) [8].

Такі вільні радикали, як радикал гідроксилу та радикали ліпідів, володіють руйнівною дією на структуру клітини. Тому їх утворення призводить до розвитку патологічних станів і лежить в основі багатьох дегенеративних хвороб, атеросклерозу, канцерогенезу і хронічних запалень. Є вказівки на те, що реактивні молекули також володіють цитотоксичною дією.

У даний час доведено значення ВРО ліпідів в ішемічному пошкодженні тканин серця і мозку при критичних станах. Одним з найбільш важливих негативних наслідків дії вільних радикалів є пошкодження структури клітинних мембран, які проявляються зміною змісту фосfolіпідів, порушенням проникності, втратою еластичних властивостей.

Дуже чутливий до гіперпродукції вільних радикалів, до так званого «окислювального стресу» є головний мозок, оскільки всі фактори, що йому перешкоджають, знаходяться в крові. В умовах ішемії вони не досягають нейрональних структур, в яких на тлі колосального енергоспоживання виявляється найбільш високий в усьому організмі вміст фосfolіпідів — головного субстрату перекисного окиснення, що активується при ішемії, олеїнової кислоти, заліза, низький вміст вітаміну А, відсутність каталази та церулоплазміну. Тому саме окислювальний стрес, що веде до гіперпродукції вільних радикалів і деструкції мембран, у результаті активації фосfolіпазного гідролізу має в патогенезі ішемії мозку особливо значущу роль.

Узагальнюючи вищевикладене, слід підкреслити, що гіпоксія є пусковим фактором для оксидантного стресу, а останній стимулює гіпоксію. Формується порочне коло, що служить основою необоротних змін у нервовій тканині та міокарді, що ще більше посилює циркуляторну і тканинну гіпоксію як у цих органах, так і в організмі в цілому. Гіпоксія, так само як і окислювальний стрес, ушкоджують мембрани клітин, викликаючи їх морфологічну та функціональну неспроможність.

Фармакологічна корекція гіпоксії та оксидантного стресу

Можливості фармакологічної корекції на сучасному етапі дуже широкі і включають ве-

Деякі елементи антигіпоксичної терапії

Мішень	Засоби впливу
Ацидоз	ТНАМ (тротетамін)
Розвиток набряку мозку	Осмотичні діуретики
Порушення забезпечення нейрона енергією	Макроерги, метаболіки (Актовегін, Цераксон)
Процеси перекисного окислення	Індометацин, 21-аміностероїди, Цераксон
Надлишок вільних радикалів	Антиоксиданти (Актовегін, токоферол, Цераксон, гліцин)
Ексайтотоксична дія нейротрансмітерів	Антагоністи нейротрансмітерів (гліцин та ін.)
Інфлюкс Ca^{2+} у нейрон	Блокатори Ca^{2+} каналів (німодипін)
Демієлінізація, порушення синаптичної передачі	Донатори холіну (Цераксон), гліатілін та інші антихолінергічні засоби, зниження глутаматіндукованого апоптозу (Цераксон)

личезну кількість препаратів, які впливають на багато ланок патогенезу постішемічних, постгіпоксичних і травматичних пошкоджень, як дифузних, так і локальних.

Прискорення процесів відновлення функцій тканин і систем, які зазнали гіпоксії, досягається головним чином застосуванням активаторів біоенергетичного метаболізму, вітамінів групи В як неспецифічних стимуляторів метаболізму, амінокислот, засобів, що поліпшують синаптичну передачу, антигіпоксантів, антиоксидантів, інгібіторів протеолітичних ферментів, вазоактивних препаратів. Головним джерелом енергії є глюкоза, але при критичних станах спостерігаються порушення її метаболізму.

Порушення вуглеводного обміну є фактором вторинного пошкодження тканин, і в першу чергу мозку. Гіпоглікемія не тільки при гострих церебральних пошкодженнях може призводити до розвитку гіпоксично-ішемічних порушень в мозку. Однак при гострих церебральних пошкодженнях частіше відзначається розвиток гіперглікемічних станів. Це пов'язано з багатьма факторами, супутніми гострому періоду захворювання або травми. До них відносять виділення контрінсулярних гормонів, мобілізацію ендогенних запасів глюкози, процеси неоглюкогенезу, формування інсулінорезистентності. В умовах формування інсулінорезистентності, навіть при достатній секреції ендогенного інсуліну, потрібне введення додаткових його кількостей парентерально. Це, в свою чергу, призводить до утворення аутоантитіл до інсуліну, що посилює процес інсулінорезистентності і вимагає ще більших кількостей екзогенного інсуліну. Слід пам'ятати, що підвищений вміст глюкози в крові в умовах інсулінорезистентності супроводжується зниженням надходження її в клітину, що є основою енергетичної недостатності, характерної для цього періоду захворювання.

В організмі людини існує три типи інсулін-незалежних клітин: гепатоцити, еритроцити і

нервові клітини. Якщо в еритроцитів інсулінові рецептори відсутні повністю, то у гепатоцитів і нервових клітин вони хоча і є, але в звичайних умовах функціонально не активні. Надходження глюкози в клітини цих типів відбувається альтернативним шляхом.

У будь-якому разі при критичному стані порушення метаболізму глюкози спричиняє енергетичний дисбаланс, який на фоні інсулінорезистентності та гіпоксії створює передумови для необоротних змін в мозковій, серцевій, печінковій, нирковій тканині, клітинах крові. Як наслідок розвивається синдром поліорганної недостатності. Сучасні напрями лікування гіпоксичних станів в екстремальній медицині мають впливати як на доставку кисню, так і його утилізацією з глюкозою в умовах нормалізації адекватних реакцій на інсулін. Деякі з цих груп препаратів неведені в табл. 1.

Не пройшли етап доказових досліджень, але тим не менш застосовуються в гострому періоді церебральних ушкоджень різноманітні лікарські засоби вибіркової дії (антагоністи глутаматних рецепторів, макроергів тощо). Призначаючи їх, слід пам'ятати про можливий антагонізм дії препаратів на різних рівнях — рецепторному, органному, системному.

Таким чином, провідною умовою активації відновних процесів у пошкоджених гіпоксією тканинах є стимуляція всіх видів метаболізму при підтримці адекватного кровотоку і кисневого транспорту. Більшість критичних станів, які є показаннями до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, супроводжується поєднанням системного дефіциту кисню (як доставки, так і його утилізації) разом з його токсичними ефектами в процесі метаболізму. Комбінація ушкоджуючої дії гіпоксії та оксидантного стресу є якісно більш тяжкою патологією, ніж проста сумація даних типових патологічних процесів у чистому вигляді.

Клінічне значення антиоксидантів і антигіпоксантів при критичних станах

Сприятливий ефект антиоксидантів при серцево-судинних і церебральних захворюваннях показаний у багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях. Доцільність їх включення в комплексну терапію хворих з високим рівнем показників ПОЛ і низьким АОЗ не викликає сумніву. У тих випадках, коли немає можливості лабораторного дослідження показників ПОЛ і АОЗ, можна орієнтуватися на клінічні ознаки, що дозволяють припустити їх порушення.

Пильну увагу анестезіологів привертають препарати з комплексними антиоксидантними і антигіпоксичними властивостями. Одним з таких препаратів є Актовегін. Незважаючи на багаторічний досвід його широкого застосування в клінічній практиці, сфера його використання продовжує розширюватися, зміцнюючись як в окремих клінічних спостереженнях, так і з позицій доказової медицини.

Актовегін є депротейнізованим дериватом крові молодих телят, що містить низькомолекулярні пептиди і похідні нуклеїнових кислот, який отримують за допомогою діалізу й ультрафільтрації (при цьому сполуки з молекулярною масою понад 5000 дальтон затримуються). Поряд з неорганічними електролітами та іншими мікроелементами до його складу входять до 30% органічних речовин (ліпіди, амінокислоти, нуклеозиди, проміжні продукти обміну жирів і вуглеводів, ліпіди, олігосахариди), натрій, кальцій, фосфор, магній, а також мідь і кремній. Настільки складний спектр компонентів обумовлює різноманіття клінічних, біохімічних і енергетичних ефектів Актовегіну. Деякі напрями механізму дії препарату наведені в табл. 2.

Особливо слід виділити наявність у складі препарату магнію. Він є компонентом багатьох металопротейнів і ферментів в організмі і необхідний для синтезу клітинних пептидів. Мікроелементи мають велике значення для активності супероксиддисмутази — одного з ключових ферментів антиоксидантного захис-

ту, який сприяє перетворенню супероксидного радикала в його електронейтральну форму — пероксид водню. Крім того, магній входить до складу глутатіонпероксидази, яка бере участь у подальшому метаболізмі пероксиду водню, що призводить до утворення глутатіону.

Особливе значення в механізмі дії Актовегіну надають його активуючому впливу на енергетичний метаболізм клітин різних органів. Це пов'язано, перш за все, зі здатністю препарату підвищувати захват та утилізацію глюкози і кисню, приводячи до поліпшення аеробної продукції енергії в клітині.

Теоретичні передумови застосування Актовегіну при гіпоксії

В умовах нестачі кисню важливим є шлях, за яким глюкоза проходить окислення. Особливістю застосування Актовегіну є те, що підвищення споживання кисню під його впливом призводить до стабілізації плазматичних мембран клітин при ішемії і знижує утворення лактату, який є звичайним кінцевим продуктом окислення глюкози в умовах гіпоксії.

При синдромі гострої (травма, інсульт, нейроонкологія) або хронічної церебральної недостатності (деменція), яка характеризується порушенням метаболізму і кровопостачання головного мозку, погіршується перенесення глюкози через гематоенцефалічний бар'єр та її утилізація клітинами. Знижуються також активність піруватдегідрогенази (ПДГ) і концентрація ацетилхоліну. Застосування Актовегіну покращує ці показники, нормалізує транспорт глюкози. Даний ефект починає виявлятися вже через 30 хв. і при парентеральному введенні досягає максимуму через 3 год. Актовегін підвищує утилізацію і споживання кисню (підвищує стійкість тканин до гіпоксії), підсилює споживання глюкози та енергетичний метаболізм. Інозитолфосфат-олігосахариди Актовегіну стимулюють ПДГ, що призводить до підвищення утилізації глюкози. Недавніми дослідженнями

Таблиця 2

Механізми дії Актовегіну [9]

Компонент	Направленність дії	Механізм дії
Аденозин	Активация пластичних властивостей пуринових та піримідинових основ	Синтез нуклеїнових кислот, захват вільних радикалів
Аланін, лейцин	Активация пластичного та енергетичного обміну	Ресинтез глюкози, регуляція обміну кальцію
Холін, глутамінова кислота	Активация обміну нейромедіаторів	Поліпшення нейротрансмісії
Гіпоксантин-гуанін фосфорибозилтрансфераза (ГФРТ)	Активация ферментної активності	Збільшення синтезу АТФ

показано, що Актовегін таким же чином діє і при периферичних артеріальних і венозних порушеннях кровообігу, а також їх наслідків (артеріальна ангіопатія, виразкові ураження нижніх кінцівок), а також при застосуванні для прискорення загоєння ран.

Актовегін стимулює транспорт глюкози всередину клітини, не впливаючи при цьому на рецептори інсуліну [10], тобто володіє інсуліноподібною дією. У відношенні внутрішньоклітинного транспорту глюкози Актовегін лише в два рази поступається інсуліну. При цьому його дія зберігається у пацієнтів із цукровим діабетом I типу [10].

Актовегін стимулює біосинтез ліпідів, у тому числі тих, які є структурними елементами клітини. Цей ефект також є інсулінонезалежним. Препарат має виражену пригнічуючу дію на ліполіз, обумовлений стимуляцією адренергічної системи.

Поліпшення оксигенації в мікроциркуляторному руслі, яке спостерігається при застосуванні Актовегіну, пояснюється його здатністю істотно підвищувати дифузію й утилізацію кисню клітинами різних органів і тканин, у тому числі й альвеол легенів. У результаті поліпшується перфузія органів і знижується периферичний опір [9].

Посилення внутрішньоклітинного обміну макроергів, активація ферментів окисного фосфорилування і прискорення синтезу вуглеводів і білків та розпаду продуктів анаеробного гліколізу сприяють активації кисневого енергообміну практично в усіх органах, що знаходяться в стані метаболічної недостатності [11].

Існує так званий «фізіологічний» шлях фармакологічного впливу на процеси перекисного окиснення. Таким є механізм дії Актовегіну, який запускає природний антиоксидантний процес через активацію супероксиддисмутази, яка, в свою чергу, є ключовим ферментом перекисного окиснення, зв'язує й інактивує надлишок вільнорадикальних сполук.

У гострому періоді церебральних ушкоджень рекомендується підтримання нормоглікемії, що досягається адекватною нутритивною підтримкою, контролем рівня глікемії з корекцією надходження глюкози, перш за все, в нервову клітину. Підтримання рівня нормоглікемії, у тому числі й адекватного надходження глюкози в клітину, в цих умовах істотно полегшується фоновим застосуванням Актовегіну, що є прикладом того, як препарат цільової (диференційованої) терапії може з повною підставою застосовуватися як засіб базисної терапії.

Стимулюючи процеси обміну та утилізації глюкози й кисню в клітинах кори за рахунок

активації гліколізу, пентозних циклів, анаеробного окиснення і гексозного шунтування, Актовегін покращує синаптичну передачу за рахунок підтримки синтезу та обміну медіаторів та збереження можливостей деполяризації пре- і постсинаптичних мембран і аксотоку. Це стає особливо актуальним в умовах ішемії і гіпоксії, коли здатна до активного функціонування лише частина недеструктурованих синапсів.

Вплив Актовегіну саме на синаптичну активність пов'язаний з біохімічними особливостями останньої. Так, наприклад, субстратами дихання в мітохондріях синапсів є глюкоза і піруват; в їх присутності посилюється ресинтез АТФ і фосфокреатиніну, а Актовегін є найбільш активним з відомих стимуляторів обміну та утилізації саме глюкози. Причому, як уже зазначалося, відбувається це головним чином за рахунок активації гліколізу, швидкість якого є максимальною саме в нервових закінченнях і синапсах.

Складні біохімічні взаємодії, що виникають в ліпідергічних системах мембран, вивчені не до кінця. Багато реакцій одночасно протікають в протилежних напрямках при початковій стимуляції одним субстратом, самі ж субстрати здатні різноспрямовано змінювати швидкість реакцій.

Субстратна реконструкція мембран при гіпоксичному пошкодженні

Запорукою адекватного функціонування нервової системи є не тільки функціональна, а й структурна цілісність мембран нейронів. У них ліпідний шар упорядкований, а вода має гексагональну будову. Кислими ліпідами нейрональних і гліальних мембран є гангліозид. Синтез гангліозидів залежить від рівня утилізації глюкози та продуктів її обміну, що підтримуються Актовегіном в умовах ішемії та гіпоксії.

Крім підтримки структурної цілісності мембран нейронів, гангліозиди беруть активну участь в імунохімічній взаємодії між нейронами, а також між нейронами і нейроглією. Таким чином, підтримка Актовегіном рівня імунохімічної взаємодії нейронів за рахунок збереження субстратів синтезу гангліозидів може лежати в основі імуноспецифічної дії цього препарату, особливо при критичних станах.

Цитіколін (Цераксон, Нікомед) є ліпідергічним препаратом, дія якого пов'язана з мембранним біохімічним циклом Кеннеді. Цей цикл забезпечує гомеостаз холіну в організмі людини, і його метаболічні шляхи створюють умови для утворення фосфатидилхоліну — основного ліпідного компонента біологічних мембран клітин більшості ор-

ганів і систем. Завдяки постійному поповненню концентрації фосфатидилхоліну зберігається композиція біологічних мембран та їх основні властивості (плинність, цілісність, матрична та каркасна функції тощо). Це забезпечує роботу різних рецепторних і транспортних механізмів, локалізованих в мембранах багатьох клітин.

Інтенсивність утворення фосфатидилхоліну також регулюється умовами середовища, в якому відбувається біотрансформація гліцероліпідів (рН, осмолярність, наявність коферментів); на решті, цикл Кеннеді тісно пов'язаний з іншими біохімічними циклами, які постачають субстрати в його «котел». Можливо тому призначення відомих фосфоліпідних комплексів має певну мембранопротекторну дію, проте їх призначення при різних захворюваннях аж ніяк не означає стимуляцію потрібного в даній клінічній ситуації біохімічної ланки, тобто ці препарати не є специфічно спрямованими.

Цитіколін — нативна речовина спрямованої дії, яку можна порівняти із селективніючими синаптотропними засобами, коли препарат взаємодіє з рецептором за принципом мішені. У даному випадку мішенню служить реакція переходу цитидин-5-холінфосфату в фосфатидилхолін, оскільки цитидин-5-холінфосфат — це біохімічне назва цитіколіну. Таким чином, цитіколін являє собою високотехнологічну рідку лікарську форму цитидин-5-холінфосфату, що протезує основну парціальну реакцію циклу Кеннеді. Структурна формула цитіколіну включає фосфорильований цитидин (який є піримідиновим нуклеотидом) і холін, що також виконує в організмі важливу регуляторну роль. Цитидин, спільно з іншими нуклеотидами, утворює систему пуринових та піримідинових рибонуклеотидів (АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ, ТТФ), які, крім своєї основної ролі, несуть функцію вторинних посередників у пострецепторній взаємодії між мембранними рецепторами і плазмоном клітин. Холін служить структуруючим компонентом циклу Кеннеді. З одного боку, він є попередником утворення фосфатидилхоліну, а з іншого — при певних обставинах, наприклад при виснаженні, він може служити джерелом поповнення запасів медіатора ацетилхоліну.

Ще раз підкреслимо, що обидва компоненти молекули цитіколіну є нативними сполуками, які присутні в організмі людини. Цитіколін — це високотехнологічний продукт, що складається з важливих регулюючих метаболітів організму людини, які входять до складу мембран клітинних кластерів практично всіх типів. Вектор головної дії цитіколіну спрямо-

ваний на синтез фосфатидилхоліну — гліцерофосфоліпідів, з якого надалі утворюються важливі компоненти клітин, такі як сурфактант, мієлін, інші гліцерофосфоліпіди і сфінгофосфоліпіди. Перехід фосфатидилхоліну в ендогенний холін здійснюється під впливом ферментів фосфоліпаз, і ця реакція є дуже важливою в забезпеченні гомеостазу холіну [12]. Лізис фосфатидилхоліну призводить до порушення конформацийних властивостей мембран, внаслідок чого змінюється положення білків-рецепторів, що знаходяться в їх складі. Чим жорсткіше гіпоксія, тим більше споживання фосфатидилхоліну. Виснаження його пулу, що перевищує 20%, супроводжується загибеллю мембрани. Цитіколін слід розглядати як універсальний мембранопротектор, здатний зберігати каркасні і матричні властивості біологічних мембран. Для успішної реалізації терапевтичних завдань при боротьбі з гіпоксією необхідний ряд умов, яких слід дотримуватися при призначенні цитіколіну. Зокрема, потрібно достатнє забезпечення біохімічних реакцій коферментами (аскорбіновою кислотою, тіаміном та ін.), нормоглікемія і нормалізація газового складу крові.

Гіпоксія супроводжується порушенням холінергічної нейротрансмісії. Деполяризація пресинаптичних мембран холінергічних нейронів на тлі енергетичного дефіциту (при тяжкому ішемічному інсульті, ЧМТ) завжди супроводжується підвищеною потребою в холіні та ацетил-КоА, необхідних для відновлення пулу нейротрансмітера ацетилхоліну. Однак ця потреба не може бути реалізована, а система зворотного захоплення медіатора ацетилхоліну, особливо в осіб похилого віку, виснажена. Чим жорсткіше гіпоксія, тим більшою має бути доза цитіколіну й умови, що забезпечують його стабільну концентрацію в тканині головного мозку. Цього можна досягти шляхом комбінації цитіколіну з іншими препаратами [13].

Аналіз фармакокінетики та фармакодинаміки цитіколіну свідчить про те, що утворення ацетилхоліну після призначення цитіколіну збільшиться, якщо перед призначенням препарату хворому буде виконана певна «підготовка», зокрема проведена гемодилуція розчином глюкози спільно з речовинами, які активують гліколіз «на виході» (нікотинамід, рибоксин, тіамін тощо). Якщо на висоті утворення холіну хворому призначити препарати з вмістом холіну, рівень фосфатидилхоліну збережеться для інших хімічних синтезів.

При хронічній гіпоксії головного мозку цитіколін ефективний у лікуванні таких когнітивних розладів, як погіршення пам'яті, безініци-

ативність, підвищує рівень уваги і свідомості, а також зменшує прояв амнезії. Він ефективний у лікуванні чутливих і рухових неврологічних порушень дегенеративної і судинної етіології [13].

Висновок

Безліч наукових досліджень незаперечно доводять, що гіпоксія є першопричиною порушень, обумовлених підвищенням активності перекисного окислення ліпідів, при багатьох критичних станах: травмі, шоку, інфаркті міокарда, інсульті. Звідси поряд з антиоксидантними препаратами в комплексну терапію рекомендується вводити і антигіпоксанти — препарати, що сприяють поліпшенню утилізації органами і тканинами кисню і призводять

до зниження потреби в кисні [6]. Безсумнівно, препарат Актівегін як засіб поліфункціональної дії становить великий інтерес для клінічної практики. Необхідно вважати перспективними дослідження в даному напрямі, особливо в розширенні областей застосування даних препаратів і знаходженні нових клініко-інструментальних критеріїв їх ефективності. Вплив цитіколіну на етапи ішемічного каскаду є також доведеною обставиною. На сьогодні можна зробити висновок про велику широту терапевтичної дії цитіколіну, його безпеку та його добру переносимість хворими. Це дає можливість маневру дозами препарату і використання його разом з речовинами інших фармакологічних груп.

Література

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. — 2000. — №1.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. — М.: Медицинская книга, 2004. — 284 с.
4. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. — Орел, 2006. — 404 с.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. — 1998. — №7. — С. 43.
6. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейронов // Успехи физиол. наук. — 2003. — №3. — С. 21-34.
7. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС // РМЖ. — 2001. — Т. 9, №18.
8. Bagchi D., Sen C.K., Ray S.D. et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract // Mutat. Res. — 2003. — Vol. 523-524. — P. 87-97.
9. Бояринов А.П., Пенкнович А.А., Мухина Н.В. Метаболические эффекты нейротропного действия Актівегина в условиях гипоксии: Актівегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. — С.10-14.
10. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Кактурский Л.В. и др. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция // Патологическая физиология. — 1992. — №2. — С. 5-15.
11. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. Актівегин в неврологии / Под ред. С.А.Румянцевой. Сборник научно-практических статей. — Москва, 2002. — С. 74-84.
12. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology. — 2001. — Vol. 57. — P.1595-1602.
13. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 48. — P. 713-722.

С.В.Бабенко, А.В.Ли, Л.В.Бондарь, Сандипан Халдер, Ю.И.Налапко. Теоретическое обоснование фармакологической коррекции гипоксии у пациентов отделений интенсивной терапии. Луганск, Украина.

Ключевые слова: гипоксия, лечение, антиоксидантная терапия, фосфатидилхолин.

Рассмотрена роль гипоксии в развитии критических состояний у пациентов отделений интенсивной терапии. Показано, что постоянным спутником гипоксических поражений является нарушение системы антиокислительной защиты. При нарушениях мозгового и коронарного кровотока патогенез нарушений принципиально не отличается, что является теоретической почвой для разработки универсальной схемы коррекции гипоксии. Особая роль в данной схеме принадлежит донатору фосфатидилхолина цитіколіну и препарату, обладающему одновременно антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, — Актівегину.

S.V.Babenko, A.V.Li, L.V.Bondar, Sandipan Halder, Yu.I.Nalapko. The theoretical basis of pharmacological correction of hypoxia at patients of intensive care unit. Lugansk, Ukraine.

Key words: hypoxia, treatment, antioxidant therapy, phosphatidylcholine.

The role of hypoxia in the development of critical states in patients in intensive care unit was considered. It is shown that the constant companion of hypoxic lesions is a violation of the antioxidant defense system. In cerebral and coronary blood flow pathogenesis of disorders is not fundamentally different, which is the theoretical ground for the development of universal scheme of correction of hypoxia. Special role in this schema belongs to citicoline, which is donator of phosphatidylcholine, and Actovegin possessing both antihypoxic and antioxidant properties.

Надійшла до редакції 14.12.2011 р.