

**Омская государственная медицинская академия,
городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1,
г. Омск**

**Эффективность и безопасность
сбалансированного раствора
с антиоксидантной направленностью
РЕАМБЕРИН
в интенсивной терапии перитонита
и острой кишечной непроходимости**

**Ю.П. Орлов, В.Н. Лукач, С.И. Филиппов, А.В. Глущенко, А.И. Малюк,
Т.В. Притыкина, К.К. Пархоменко, Ю.В. Петрова**

Статья процитирована в PubMed
(база данных медицинских и биологических публикаций)
PMID: 22678478

Источник: Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. №2. С.64-69.

Введение

В настоящее время одной из актуальных проблем медицины критических состояний является качество проводимой инфузионной терапии, которая преследует несколько принципиальных целей. В первую очередь это увеличение объема циркулирующей крови и улучшение ее реологических свойств. Это позволяет восстановить функционирование микроциркуляторного сосудистого русла. Во вторую - увеличение доставки кислорода и питательных веществ, что способствует интенсификации метаболической коррекции на клеточном уровне. Арсенал современных лекарственных средств, используемых в медицине критических состояний для достижения указанных целей, достаточно широк.

Однако, большинство препаратов в большей степени решают только проблему восстановления микроциркуляции, но по ряду причин не могут адекватно влиять на метаболические процессы, которые при критических состояниях находятся в состоянии декомпенсированных расстройств и не обеспечивают энергетическим компонентом будущие репаративные процессы. Об этом свидетельствуют возрастающие в период реперфузии концентрации лактата, трудно управляемая гипергликемия, а так же активация свободно-радикального окисления, и на что указывают, в свою очередь, высокие концентрации малонового диальдегида (МДА) и других продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Вместе с тем на сегодняшний день существует ряд препаратов, так или иначе обладающих антиоксидантной направленностью и возможностью восстанавливать энергетический процесс с «рельсов» анаэробного (энергозатратного), на аэробное (энергопродуктивное) окисление. Это обуславливает быстрое восстановление функций митохондрий за счет поступления веществ, нормализующих или протезирующих синтез энергии в цикле трикарбоновых кислот.

Таким препаратом является реамберин (производство ООО «НТФФ «ПОЛИСАН, Россия), который полностью соответствует возможности решать вышеозначенные задачи по обеспечению процессов репарации за счет активного влияния на окислительно-восстановительные процессы при широком круге патологии.

Целью исследования являлось определение эффективности и безопасности использования Реамберина (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН, Россия) в программе интенсивной терапии перитонитов и непроходимости кишечника в послеоперационном периоде, как энерготропного и антиоксидантного препарата.

Материал и методы

Исследование проведено у 80 пациентов, которые находились на лечении в отделении гнойно-септической реанимации ГК БСМП № 1 по поводу различных форм гнойно-фибринозного перитонита и острой непроходимости кишечника различной этиологии. Учитывая тяжесть общего состояния по шкале АРАСН II ($19,3 \pm 2,1$ баллов) и длительность заболевания более суток ($31,6 \pm 2,1$ часов), всем пациентам проводилась стандартная предоперационная подготовка включавшая, раннее назначение антибактериальных препаратов, инфузионную терапию в объеме 2480 ± 250 мл коллоидов (Гелофузин) и кристаллоидов (Стерофундин) в соотношении 2:1. Объем оперативного вмешательства включал устранение причин непроходимости, санацию и дренирование брюшной полости без травматичных органовоносящих манипуляций. В интраоперационном периоде инфузионная терапия (2200 ± 250 мл) включала инфузию кристаллоидов (раствор Рингера) и коллоидов (Гелофузин) в соотношении 1:1. В исследование не включались пациенты старше 45 лет, имеющие сопутствующую патологию (сердца, легких, печени, поджелудочной железы и почек, кишечника), поступавшие в состоянии менее 15 баллов по шкале АРАСН II, с развитием заболевания в сроки более 2 суток от его начала, а также пациенты, требовавшие вазопрессорной поддержки в процессе предоперационной подготовки.

В процессе исследования были сформированы 4 группы с рандомизацией по возрасту, полу, срокам заболевания, исходной тяжести общего состояния и сопутствующей патологии, объему предоперационной и интраоперационной инфузионной подготовки и объему оперативного вмешательства. В I основную группу ($n=20$) вошли пациенты с гнойно-фибринозным перитонитом (оценка по шкале Мангеймера $28,4 \pm 2,1$ балла): 12 мужчин с осложненными формами острого аппендицита и девертикулита (без наложения анастомоза) в возрасте $33,4 \pm 4,1$ лет; и 8 небеременных женщин с гнойно-септической гинекологической патологией, имевших осложнение в течение острого аднексита, сальпингита, острого аппендицита в возрасте $35,4 \pm 2,1$ лет, где в программу инфузионной терапии включали введение реамберина в дозе 500 мл дважды в сутки в течение 2-х послеоперационных дней. Во II основную группу ($n=20$) вошли 14 мужчин ($36,2 \pm 3,3$ лет) и 6 женщин ($35,4 \pm 3,8$ лет) с острой непроходимостью кишечника (острая спаечная непроходимость после осложненных форм острого аппендицита и холецистита, частичных резекций желудка, травматических повреждений селезенки и печени), у которых в послеоперационном периоде проводилась аналогичная I группе программа инфузионной терапии (использование в программе инфузионной терапии реамберина в дозе 500 мл дважды в сутки в течение 2-х послеоперационных дней). В III контрольную

группу (n=20) были включены пациенты (14 мужчин и 6 женщин в возрасте $36,4 \pm 2,7$ лет) с гнойно-фибринозным перитонитом, которые получали весь период исследования стандартную инфузионную терапию без реамберина. В IV контрольную группу (n=20) вошли пациенты (17 мужчин и 3 женщины в $37,4 \pm 2,9$ лет) с острой кишечной непроходимостью аналогичной этиологии, у которых инфузионная терапия также проводилась без использования реамберина. В контрольных группах также проводилась рандомизация по возрасту, полу, срокам заболевания, исходной тяжести общего состояния и сопутствующей патологии, объему предоперационной и интраоперационной инфузионной подготовки, а также по объему оперативного вмешательства. Полученные результаты сравнивались с аналогичными данными здоровых доноров (n=10).

Во всех основных группах и в группах контроля осуществлялась одинаковое анестезиологическое пособие: комбинированный эндотрахеальный наркоз с миорелаксантами и продленная искусственная вентиляция в течение $16,5 \pm 2,5$ часов с учетом тяжести общего состояния, длительности анестезии и травматичности оперативного вмешательства.

У всех пациентов кроме общеклинических анализов трижды (до и после оперативного вмешательства, а также через 2 суток лечения) проводился забор крови для исследований, где определялись: концентрация лактата (ферментативный колориметрический метод Триндера), церулоплазмина, ферритина с помощью иммуноферментного теста UBI MAGIWEL Ferritin (Франция), трансферрина (иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab-20»), общей антиоксидантной активности (ОАА с помощью микропланшетного колориметрического теста с реактивами фирмы «Labor Diagnostica Nord GmbH») и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида). Указанный набор биохимического исследования был обусловлен тем, что отражает как степень выраженности воспалительной реакции, так и ответ организма на воспаление, а также состояние процессов окисления на уровне тканей.

Результаты и обсуждение

Как известно, эффективность проводимой терапии во многом зависит от исходной тяжести общего состояния пациента и степени использованных компенсаторных возможностей организма. На основании полученных нами данных, исходная тяжесть общего состояния пациентов во всех группах была обусловлена тяжелым эндотоксикозом, относительной гиповолемией с выраженной гемоконцентрацией и расстройствами водно-электролитного обмена, гипергликемией, в сочетании с почечной и печеночной дисфункциями, компенсированной сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью.

После проведенной предоперационной подготовки, оперативного лечения и интраоперационной инфузионной терапии у всех пациентов отмечалась некоторая стабилизация параметров водно-электролитного обмена и центральной гемодинамики за счет устранения гиповолемии. Но тяжесть общего состояния и выраженность эндотоксемии при этом существенно не изменились. На это указывали динамичный рост концентрации белков острой фазы воспаления (ферритина на 28-30%, церулоплазмина на 29-12% соответственно патологии) в сочетании с высокими цифрами лейкоцитов (снижение всего на 6-7%) и нейтрофилов (напротив, возросших по сравнению с исходными данными в 3-4 раза) в периферической крови. Сохранялась высокая концентрация лактата (превышение в 4 раза против данных группы доноров), динамичное увеличение концентрации МДА и гипергликемия, что указывало на явное превалирование анаэробного окисления и активацию свободно-радикального окисления (увеличение ОАА в 2 и 3 раза соответственно) и ПОЛ (увеличение концентрации МДА в 4 раза).

Данное обстоятельство необходимо связывать с тем фактом, что проводимая терапия (оперативное лечение и инфузионная терапия) способствовали, в первую очередь, процессам реперфузии и реоксигенации, массивному поступлению кислорода в ткани, и естественно, большому напряжению процессов окислительного фосфорилирования на тканевом уровне. Это неизбежно влечет за собой развитие энергетического дефицита и истощение энергетического субстрата, в виде эндогенного сукцината для цикла Кребса. В ряде исследований отмечается аналогичная картина биохимического статуса крови, что объясняется авторами именно с позиции реперфузии, которая сопровождается поступлением в системный кровоток большого количества недоокисленных продуктов обмена и активацией процессов ПОЛ.

Обращает на себя внимание увеличение в периферической крови концентрации церулоплазмина и ферритина на фоне прогрессивного снижения (более чем в 6-7 раз по сравнению с контролем) концентрации транс-

феррина. Учитывая, что основным донатором реакций свободно-радикального окисления является свободное железа (Fe^{2+}), то с большой долей вероятности можно предположить – период реперфузии сопровождается поступлением в системный кровоток большого количества свободного железа. Это, в свою очередь, обуславливает расходы трансферрина и «помощь» церулоплазмину (учитывая его ферроксидазную активность) и ферритина в инактивации ионов железа. Вполне возможно, что уменьшение пула свободного железа связано с увеличением потребностей митохондрий в железе для ускорения транспорта электронов в дыхательной цепи, где активным участником является железо в структуре цитохромов.

Проведение интенсивной терапии с использованием реамберина позволило существенно скомпенсировать метаболические процессы на уровне тканей. В основных группах в послеоперационном периоде, ко 2-м суткам по сравнению с исходными данными, отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение общего состояния (снижение баллов по шкале APACHE II). В биохимическом анализе крови отмечалось активное снижение концентрации ферритина (более чем в 3 раза), увеличение трансферриновой емкости (на 32%) и нормализация уровня церулоплазмину ($p < 0,05$), белка, составляющего лабильную антиоксидантную систему организма. При этом регистрировалось достоверное уменьшение ОАА (на 60%) и, как следствие, снижение концентрации малонового диальдегида (в 2 раза) и лактата (в 3,8 раза), что указывало на достоверное снижение напряженности в реакциях свободно-радикального окисления и ПОЛ.

Напротив, в контрольных группах ко 2-м суткам лечения регистрировались более тяжелое общее состояние. Так, оценка по шкале APACHE II превышала более 15 баллов, и при этом имели место высокие уровни маркеров воспаления – общее количество лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом, гипергликемия, прогрессивное уменьшение концентрации церулоплазмину, трансферрина и сохранение высоких значений ферритина. На этом фоне регистрировалось истощение антиоксидантной защиты (снижение ОАА ниже данных контроля более чем в 2 раза) и манифестация ПОЛ (четырёхкратное увеличение МДА). Существенно, что при этом сохранялась высокая концентрация лактата, которая превышала данные основной группы в 1,5 раза, а данные контроля в 2,3 раза и свидетельствовала в сочетании с гипергликемией о тяжелой гипоксии на уровне тканей. Следствием гипоксии необходимо считать и сохраняющиеся явления органных дисфункций (гепато- и нефропатия) у пациентов контрольных групп, где концентрация креатинина, мочевины и активность трансаминаз достоверно превышали аналогичные показатели в основной группе в несколько раз. Концентрация электролитов плазмы крови у этих пациентов существенно не отличалась от данных основной группы, за исключением натрия, уровень которого превышал данные в основных группах и в группе доноров на 15% и 22% соответственно.

Схема патогенетической и фармакодинамической эффективности реамберина у пациентов с перитонитом и острой кишечной непроходимостью может выглядеть следующим образом. Активное включение реамберина, а точнее экзогенной молекулы янтарной кислоты, в процессы окислительного фосфорилирования способствует более быстрому компенсаторному переносу электронов во II комплексе цепи дыхательных цитохромов в структуре митохондрий и увеличению функциональной активности самих органелл в синтезе АТФ.

Восстановление деятельности цикла Кребса, возврат окислительных процессов на путь аэробного окисления (о чем свидетельствует уменьшение концентрации лактата и нормогликемия), способствует снижению выраженности гипоксии на уровне тканей, что подтверждает многие теоретические выкладки. Клинически эффект реамберина выражался в раннем купировании явлений пареза, восстановлении перистальтики кишечника, уменьшении объема отделяемого по желудочному и кишечному зондам. К этому следует добавить, что в процессе инфузий реамберина не было отмечено каких-либо аллергических реакций и отрицательных влияний на электролитный статус пациентов.

Необходимо отметить, что положительная динамика со стороны белков «острой фазы», лактата и ферментов антиоксидантной защиты довольно высоко коррелировала со степенью выраженности гипоксии. Показатели корреляционной зависимости без сомнения указывают на факт тесной связи окислительно-восстановительных процессов и метаболического благополучия на уровне тканей с интенсивностью свободно-радикального окисления и обменом железа, играющего важную роль в энергоемких биохимических процессах, происходящих в цикле Кребса при критических состояниях.

Выводы

1. Эффективность использования реамберина в ранние сроки при различных формах перитонита и кишечной непроходимости подтверждается динамичным улучшением общего состояния пациентов, что в большей степени связано: со снижением активности свободно-радикального окисления; восстановлением антиоксидантного статуса; стабилизацией гемодинамических расстройств и электролитного обмена; ранним восстановлением моторики кишечника. Эффект реамберина при указанной патологии во многом связан с устранением гипоксии и анаэробного пути окисления на уровне тканей кишечника, что способствует своевременной коррекции имеющейся энтеральной недостаточности и ранней профилактике полиорганной дисфункции.
2. Использование реамберина в программе интенсивной терапии различных форм перитонита и непроходимости кишечника является патогенетически обоснованным и безопасным.

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
20.07.06 № 499
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0530/01/01

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;

склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг), калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг); *допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика. Не вивчалась.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;

- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-4,5 мл/хв).

Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

Дітям першого року життя вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

Недоношеним дітям доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

Дітям від 1 до 14 років призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення.

Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короткочасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакони скляні по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

АДРЕСА

Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;
т/ф. (812) 710-82-25

*Заступник директора
Державного фармакологічного центру
МОЗ України, д.м.н.*

Т.А. Бухтіарова