

**Министерство здравоохранения Удмуртской Республики ГОУ ВПО  
"Ижевская государственная медицинская академия"**

**Кафедра госпитальной хирургии с курсом анестезиологии,  
реаниматологии и интенсивной терапии**

# **ПРИМЕНЕНИЕ РЕАМБЕРИНА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ**

**Методические рекомендации**

**С.С. Моргунов, Б.Б. Капустин, А.В. Матвеев**

**Ижевск  
2008**

## ***Применение реамберина в интенсивной терапии гастроуденальных кровотечений***

---

### **Методические рекомендации подготовили:**

Заведующий анестезиолого-реанимационным отделением ГКБ №2 г. Ижевска, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИГМА **С.С. Моргунов**

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИГМА, кандидат медицинских наук, доцент **Б.Б. Капустин**

Заведующий курсом анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии кафедры госпитальной хирургии ИГМА, кандидат медицинских наук, доцент **А.В. Матвеев**

### **Рецензенты:**

Главный анестезиолог-реаниматолог МЗ УР, кандидат медицинских наук **П.И. Чалый**

Доцент кафедры хирургии детского возраста с курсом анестезиологии-реаниматологии ИГМА, кандидат медицинских наук **А.А. Баранов**

Рекомендовано Ученым Советом Ижевской государственной медицинской академии в качестве методических рекомендаций (протокол № 2 от 12 декабря 2006 г.). Утверждено Министерством здравоохранения Удмуртской Республики.

**Методические рекомендации** разработаны на основании клинического материала по применению субстратного антигипоксанта-антиоксиданта Реамберина, полученного при лечении больных с язвенными гастроуденальными кровотечениями и тяжелой степенью острой кровопотери. Установлено, что использование Реамберина позволяет существенно снизить степень специфических поражений клеточного метаболизма при критических состояниях – тканевой гипоксии, активации СРО, гиперпродукции АФК, дисбаланса системы ПОЛ-АОС. Препарат активирует антиоксидантную систему и тормозит процессы ПОЛ в ишемизированных тканях, уменьшает тяжесть патологических эффектов гипоксии при реперфузии и реоксигенации. Данная методика по совершенствованию антигипоксантной-антиоксидантной терапии может быть использована в лечебном процессе в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Методические рекомендации предназначены для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, врачей других специальностей.

## **Список сокращений**

- АОА – антиоксидантная активность  
АОЗ – антиоксидантная защита  
АОС – антиоксидантная система  
АФК – активные формы кислорода  
ГО – глобулярный объем  
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
МХ – митохондрии  
НК – недостаточность кровообращения  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПОН – полиорганная недостаточность  
СРО – свободнорадикальное окисление  
ФЭУ – фотоэлектронный умножитель  
ХЛ – хемилюминесценция  
ЯГДК – язвенные гастроуденальные кровотечения  
ЯК – янтарная кислота

## **Введение**

Острая кровопотеря при язвенных гастроудоденальных кровотечениях (ЯГДК) остается важнейшей проблемой экстренной хирургии желудочно-кишечного тракта. Несмотря на прогресс и успехи анестезиологии и реаниматологии общая летальность при этой патологии не имеет тенденции к снижению и составляет 5-14% [2].

Патологические эффекты острой кровопотери связаны, в первую очередь, с двумя важнейшими факторами – снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) и уменьшение количества гемоглобина. Следствием этого являются активация симпатической и эндокринной систем, централизация кровообращения, нарушения периферического кровотока и микроциркуляции, ишемия и развитие гипоксии органов и тканей [10]. При чрезмерной выраженности, продолжительности этих реакций и срыве адаптационных механизмов, развивается шок.

При прогрессировании тканевой ишемии в условиях дефицита кислорода и энергетических субстратов, включаются патохимические реакции на клеточном и субклеточном уровнях, что сопровождается накоплением недоокисленных кислородом продуктов обмена. В митохондриях (Мх) метаболические процессы переходят на анаэробный путь окисления, который быстро вызывает накопление лактата, что способствует, в состоянии периферического спазма, развитию метаболического ацидоза и прогрессирующему собственному ингибированию.

В условиях гипоксии и энергодефицита нарушается утилизация кислорода, блокируется его полное четырехэлектронное восстановление. Это приводит к повышению уровня гидроксильных, супероксидных и пероксидных радикалов, активации свободнорадикального окисления (СРО). Если в физиологических условиях активные формы кислорода (АФК) и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) вырабатываются во всех клетках как звено аэробного метаболизма и контролируются антиоксидантной системой (АОС), то при критических условиях гомеостаза возникает дисбаланс системы ПОЛ-АОС. Усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) ведет к развитию "оксидантного стресса", являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран, затрагивающим как липидный бислой, так и мембранные белки, включая ферменты, участвующие в дыхательной цепи Мх. При этом вместо окислительного фосфорилирования активируется компенсаторный метаболический поток по сукцинатоксидазному пути окисления. Поэтому для коррекции клеточной гипоксии его активация достигается повышением активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного и эндогенного сукцината в Мх клеток [1,9].

В настоящее время активно изучается действие препаратов, обладающих антигипоксантами и антиоксидантными свойствами и включающих в себя янтарную кислоту (ЯК) – сукцинат [11]. ЯК является активным антигипоксантом направленного митохондриального действия [4]. Окисление сукцината в шестой реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы, особенностью которой является локализация на внутренней поверхности мембран Мх и независимость ее активности от уровня интенсивности процессов окислительного фосфорилирования, что позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию Мх в условиях ишемии и гипоксии даже при блокировании цитохромного участка дыхательной цепи Мх. Этот эффект ЯК обусловлен не только активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и восстановлением цитохромоксидазы [1, 9]. ЯК снижает в крови концентрацию таких маркеров гипоксии, как лактат и пируват, накапливающихся в клетке уже на ранних стадиях гипоксии.

Одним из новых антигипоксанта-антиоксидантов и энергопротекторов для инфузионной терапии, содержащих ЯК, является отечественный препарат Реамберин (НТФФ "Полисан", СПб). Препарат не имеет аналогов в России и за рубежом. Реамберин – субстратный антигипоксанта-антиоксидант, ингибитор свободных радикалов, мембранопротектор, уменьшающий активацию ПОЛ. Обладает широким спектром действия на системы поддержания метаболической активности клеток, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий.

Реамберин широко и успешно применяется в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии при многих критических состояниях [3, 8, 12, 13, 14].

**Целью настоящего исследования** явилось изучение клинической эффективности применения Реамберина как антигипоксанта и антиоксиданта у больных с кровопотерей тяжелой степени язвенной этиологии.

## **Материалы и методы исследования**

Исследование носило проспективный характер и осуществлялось в условиях анестезиолого-реанимационного отделения МУЗ ГКБ № 2 г. Ижевска с 2003 по 2006 год. В обследование включено 60 пациентов с ЯГДК в возрасте от 17 до 80 лет ( $46,9 \pm 18,1$ ), поступивших в экстренном порядке с признаками геморрагического шока и тяжелой степенью кровопотери (дефицит ОЦК – 30-40% и ГО – 50-60%). В процессе лечения всем больным проводили диагностические мероприятия, интенсивную терапию, соответственно тяжести состояния и по основным принципам и стандартам (Баранчук В.Н., 1989; Брюсов П.Г., 1998; Курыгин А.А., Скрыбин О.Н., 1998), принятым в настоящее время. Больные были разделены на две группы, сравнимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии, тяжесть которых достоверно не различалась по шкалам APACHE II (от 21 до 25 баллов) и SAPS II ( $52,1 \pm 2,5$  балла) при поступлении. Основная группа ( $n = 30$ ) состояла из пациентов, которым наряду со стандартной интенсивной терапией проводили инфузию Реамберина 1,5 % по 400 мл 2 раза в сутки (1-я группа) в течение всего периода нахождения в реанимационном отделении, и группа сравнения (2-я группа,  $n = 30$ ), лечение которых проводили по традиционной схеме. Контролем служили 30 здоровых лиц того же пола, возраста и сопутствующей патологии. Этапы исследования: при поступлении – I этап, II – через 24 часа, III – через 48 часов, IV – через 72 часа.

Исследование системной гемодинамики проводили неинвазивным способом – методом интегральной реографии тела (ИРТГ) по М.И. Тищенко [5, 7] с помощью компьютерного комплекса "Диамант - М" (СПб, Россия). Оценивали АД, САД (по Вецлеру-Богеру), ЧСС, ударный объем (УО), минутный объем (МОК), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). По общепринятым методикам определялись гемоглобин (Hb), количество эритроцитов, гематокрит (Ht), концентрация глюкозы. Объем кровопотери оценивался по F. Moore.

Метаболический статус определяли из проб артериальной (a. radialis) и венозной (v. subclavia) крови газоанализатором "Easy Blood Gas" (США), оценивали газовый состав крови ( $pO_2$ ), pH, истинный бикарбонат (AB), буферную емкость (BE), сатурацию ( $SaO_2$  и  $SvO_2$ ). У группы контроля артериализация капиллярной крови достигалась согреванием фаланги пальца в емкости с температурой воды  $45^\circ\text{C}$  в течении 15 минут, в результате чего, кровь по своему составу близка к артериальной, что допускается в клинической практике вместо исследования артериальной крови (Л.А. Мальцева, Н.Ф. Мосенцев, 2002)\*. На основании полученных данных рассчитывали [6, 15] показатели кислород-транспортной функции крови: содержание кислорода в артерии и вене ( $CaO_2$ ,  $CvO_2$ ), артериовенозную разницу ( $C(a-v)O_2$ ), утилизацию кислорода ( $O_2ER$ ),

доставку ( $DO_2$ ) и потребление ( $VO_2$ ) кислорода, а так же их индексы ( $iDO_2$ ,  $iVO_2$ ). Уровень лактата венозной крови определяли, используя энзиматический колориметрический метод, набором реагентов ООО "Vital Diagnostics" (СПб).

Пробы крови забирали одновременно с измерением системной гемодинамики, перед инфузионной терапией, без вазопрессорной поддержки, ИВЛ и оксигенотерапии.

Для оценки суммарного состояния СРО в плазме крови ш уйго использовали методику регистрации активированной перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии двухвалентного железа ( $Fe^{+2}$ ). На биохемилюминометре БХЛ-06М (Н. Новгород, Россия) с ФЭУ-79 регистрировали максимальную интенсивность быстрой вспышки ( $I_{max}$ , мВ), амплитуда которой пропорциональна уровню ПОЛ, светосумму ( $S$  – площадь под кривой, мВ·сек) свечения пробы, величина которой, обратно пропорциональна общей антиоксидантной активности (АОА). Также регистрировался  $tg \alpha$  – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость реакций обрыва свободнорадикальных процессов и являющемся показателем активности АОС, чем выше значение  $tg \alpha$ , тем напряженней АОЗ. Кинетику ХЛ регистрировали и обрабатывали с помощью компьютерного программного обеспечения. Протекающий процесс СРО регистрировался в течение 30 секунд – время наибольшей информации его интенсивности. Метод индуцированной ХЛ перекисью водорода в присутствии  $Fe^{+2}$  относится к прямым методам изучения свободных радикалов. При взаимодействии происходит каталитическое разложение  $H_2O_2$  ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом по реакции Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы вступают в процесс инициирования СРО в исследуемом биологическом субстрате. На последней стадии СРО при рекомбинации радикалов происходит образование неустойчивого тетроксиды, распадающегося с выделением кванта света. Максимальная интенсивность такого свечения ( $I_{max}$ ) отражает потенциальную способность биологического объекта к СРО, а суммарный световой поток ( $S$ ) отражает интегральный показатель оксидантной и антиоксидантной систем, т. е. дает возможность оценить систему ПОЛ-АОС и других компенсаторных механизмов свободнорадикального процесса в организме. Большему значению  $S$  соответствует большая интенсивность ПОЛ. Измерив изменения интенсивности ХЛ на разных этапах можно таким образом исследовать антиоксидантные свойства Реамберина.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ "Bios v. 3.03". Достоверность различий между группами оценивали по  $t$  – критерию Стьюдента при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований подтверждают известный факт, что при кровопотере язвенной этиологии ведущее место занимают снижение ОЦК, расстройства системной гемодинамики и микроциркуляции, нарушения метаболизма и кислородного баланса.

**Таблица 1**

**Динамика клинико-лабораторных показателей  
на этапах исследования, (M±m)**

показатель	контроль	группа	этапы исследования			
			I	II	III	IV
САД, мм рт. ст.	104,6±3,0	1-я	74,6±4,0 <sup>x</sup>	90,2±2,6 <sup>xy</sup>	90,9±2,3 <sup>xy</sup>	92,9±2,7 <sup>xy</sup>
		2-я	75,2±3,2 <sup>x</sup>	89,8±4,5 <sup>xy</sup>	88,3±3,0 <sup>xy</sup>	91,2±2,0 <sup>xy</sup>
ЧСС, уд./мин	69,1±1,6	1-я	104,5±3,8 <sup>x</sup>	90,3±2,9 <sup>xy</sup>	78,8±2,9 <sup>xyz</sup>	74,8±2,2 <sup>xyz</sup>
		2-я	107,6±3,3 <sup>x</sup>	92,8±3,5 <sup>xy</sup>	88,9±3,7 <sup>xyz</sup>	86,3±4,2 <sup>xyz</sup>
Hb, г/л	143,5±2,7	1-я	59,1±4,5 <sup>x</sup>	79,1±2,7 <sup>xy</sup>	86,4±4,1 <sup>xy</sup>	90,0±1,2 <sup>xy</sup>
		2-я	66,1±3,2 <sup>x</sup>	80,8±3,1 <sup>xy</sup>	83,3±3,2 <sup>xy</sup>	85,5±2,4 <sup>xy</sup>
эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,63±0,07	1-я	1,98±0,15 <sup>x</sup>	2,58±0,08 <sup>xy</sup>	2,87±0,13 <sup>xy</sup>	2,86±0,04 <sup>xy</sup>
		2-я	2,29±0,11 <sup>x</sup>	2,67±0,09 <sup>xy</sup>	2,79±0,09 <sup>xy</sup>	2,85±0,06 <sup>xy</sup>
Ht, л/л	0,46±0,01	1-я	0,19±0,02 <sup>x</sup>	0,25±0,01 <sup>xy</sup>	0,27±0,01 <sup>xy</sup>	0,28±0,01 <sup>xy</sup>
		2-я	0,22±0,01 <sup>x</sup>	0,26±0,01 <sup>xy</sup>	0,28±0,01 <sup>xy</sup>	0,28±0,01 <sup>xy</sup>

Здесь и в табл. 2, 3, 4, 5, 6, 7 – достоверность различий: x – p<0,05 от нормы (группы контроля); y – p<0,05 от исходных значений (I этап); z – p<0,05 между 1-й и 2-й группами.



**Применение реамберина  
в интенсивной терапии гастроудоденальных кровотечений**

При поступлении у больных с ЯГДК тяжелой степени регистрировались выраженная анемия, дефицит глобулярного объема, низкое САД, тахикардия (табл. 1), снижение показателей разовой и минутной производительности сердца (УО, МОК, УИ, СИ), повышенные цифры ОПСС (табл. 2). Эти нарушения сопровождаются снижением показателей доставки кислорода, его потребления и высокой утилизацией ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**

**Изменения параметров системной гемодинамики, (M±m)**

параметр	контроль	группа	этапы исследования			
			I	II	III	IV
УО, мл	81,7±2,4	1-я	49,5±2,6 <sup>x</sup>	63,5±2,9 <sup>xy</sup>	71,8±2,8 <sup>xy</sup>	74,9±3,7 <sup>y</sup>
		2-я	48,4±2,4 <sup>x</sup>	55,9±3,5 <sup>x</sup>	66,2±3,3 <sup>xy</sup>	68,1±2,9 <sup>xy</sup>
МОК, л·мин <sup>-1</sup>	5,52±0,18	1-я	4,89±0,16 <sup>x</sup>	5,10±0,24	5,37±0,30	5,31±0,24 <sup>z</sup>
		2-я	4,91±0,22 <sup>x</sup>	4,87±0,21	4,81±0,18 <sup>x</sup>	4,75±0,12 <sup>xz</sup>
УИ, мл·м <sup>-2</sup>	50,5±1,7	1-я	29,5±1,5 <sup>x</sup>	40,0±2,1 <sup>xyz</sup>	44,5±1,9 <sup>xy</sup>	46,0±2,1 <sup>yz</sup>
		2-я	29,8±1,8 <sup>x</sup>	33,6±2,0 <sup>xz</sup>	39,4±2,2 <sup>xy</sup>	40,2±1,8 <sup>xyz</sup>
СИ, л·мин <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	3,41±0,12	1-я	2,90±0,10 <sup>x</sup>	3,20±0,17	3,30±0,19	3,30±0,193
		2-я	2,96±0,17 <sup>x</sup>	2,93±0,14 <sup>x</sup>	3,11±0,14	3,08±0,11
ОПСС, дин·с <sup>-1</sup> ·см <sup>-5</sup>	1600,0±74, 3	1-я	1863,0±112,6 <sup>x</sup>	1585,0±86,5 <sup>y</sup>	1558,0±86,6	1536,0±136,2
		2-я	1844,0±94,3 <sup>x</sup>	1713,0±108,3	1766,0±68,4	1778,0±51,7

При анализе показателей гомеостаза на этапах исследования отмечается, что включение в интенсивную терапию Реамберина приводит к быстрой нормализации гемодинамических показателей. Так, в 1-й группе увеличивался УО с 49,5±2,6 до 74,9±3,7 мл, МОК с 4,89±0,16 л/мин до 5,31±0,24 л/мин, а СИ с 2,9±0,1 л/мин/м<sup>2</sup> до 3,27±0,13 ( $p < 0,05$ ). Такое значительное действие Реамберина на разовую и минутную производительность сердца, возможно, связано не только с восполнением ОЦК, но и с его непосредственным влиянием как антигипоксанта на сократительную способность миокарда.

На момент поступления в реанимационное отделение у всех пациентов в состоянии геморрагического шока наблюдалась низкая кислородная емкость крови, недостаточность системы транспорта O<sub>2</sub> и снижение VO<sub>2</sub> тканями (табл. 3).

**Таблица 3**

**Динамика показателей транспорта кислорода, потребления и кислородного баланса при терапии Реамберином и в группе сравнения, (M±m)**

параметр	контроль	группа	этапы исследования			
			I	II	III	IV
CaO <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	190,1±3,6*	1-я	77,8±5,9 <sup>x</sup>	107,0±5,4 <sup>xy</sup>	115,0±5,3 <sup>xyz</sup>	122,0±3,7 <sup>xyz</sup>
		2-я	85,0±4,6 <sup>x</sup>	107,3±4,3 <sup>xy</sup>	103,7±3,5 <sup>xyz</sup>	112,3±3,1 <sup>xyz</sup>
CvO <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	142,0±4,5	1-я	41,8±3,4 <sup>x</sup>	63,0±4,6 <sup>xy</sup>	73,4±4,2 <sup>xy</sup>	76,0±4,0 <sup>xy</sup>
		2-я	48,8±2,9 <sup>x</sup>	67,4±5,0 <sup>xy</sup>	65,8±2,6 <sup>xy</sup>	71,3±2,8 <sup>xy</sup>
C(a-v)O <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	47,3±2,6*	1-я	36,0±2,6 <sup>x</sup>	44,0±1,8 <sup>y</sup>	41,6±2,1	46,0±1,7 <sup>yz</sup>
		2-я	36,2±3,0 <sup>x</sup>	40,0±3,1	38,0±1,9 <sup>x</sup>	40,7±2,2 <sup>z</sup>
O <sub>2</sub> ER, (%)	25±2*	1-я	46±1	42±2 <sup>x</sup>	37±2 <sup>xy</sup>	38±2 <sup>xy</sup>
		2-я	42±2 <sup>x</sup>	38±3 <sup>x</sup>	36±1 <sup>xy</sup>	36±2 <sup>xy</sup>
DO <sub>2</sub> , мл·мин <sup>-1</sup>	1056,0±43,8 *	1-я	376,2±27,2 <sup>x</sup>	540,9±38,9 <sup>xy</sup>	599,5±41,5 <sup>xyz</sup>	648,3±44,4 <sup>xyz</sup>
		2-я	411,9±21,2 <sup>x</sup>	517,1±24,2 <sup>xy</sup>	499,7±27,9 <sup>xyz</sup>	534,6±21,7 <sup>xyz</sup>
iDO <sub>2</sub> , мл·мин <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	651,7±29,0*	1-я	222,9±16,1	339,2±28,1 <sup>xy</sup>	369,9±27,9 <sup>xy</sup>	395,7±22,8 <sup>xy</sup>
		2-я	246,1±13,2 <sup>x</sup>	313,7±15,6 <sup>xy</sup>	322,0±18,3 <sup>xy</sup>	346,5±16,3 <sup>xy</sup>
VO <sub>2</sub> , мл·мин <sup>-1</sup>	258,7±15,4*	1-я	173,9±12,0 <sup>x</sup>	217,7±9,0 <sup>y</sup>	211,4±9,3 <sup>xy</sup>	244,0±17,2 <sup>yz</sup>
		2-я	175,4±13,7 <sup>x</sup>	191,3±15,2 <sup>x</sup>	182,6±11,7 <sup>x</sup>	193,0±11,8 <sup>xz</sup>
iVO <sub>2</sub> , мл·мин <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	158,7±9,2*	1-я	103,2±7,0 <sup>x</sup>	136,0±6,9 <sup>y</sup>	130,0±6,0 <sup>x</sup>	148,6±8,6 <sup>yz</sup>
		2-я	104,4±8,2 <sup>x</sup>	116,3±9,7 <sup>x</sup>	117,2±7,1	124,7±7,9 <sup>xz</sup>

Здесь и в табл. 4, 5: \* – артериализированная капиллярная кровь (достигается 15-минутным согреванием фаланги пальца в емкости с температурой воды 45°C, когда капиллярная кровь по своему содержанию близка к артериальной, что допускается в клинической практике вместо исследования артериальной крови).

**Применение реамберина  
в интенсивной терапии гастроуденальных кровотечений**

Уже через сутки терапии Реамберином в основной группе достоверно наблюдалось значительное повышение  $DO_2$  и  $VO_2$ , тогда как во 2-й группе увеличение этих показателей, в сравнении, были ниже. В динамике повышалось содержание кислорода в артериальной крови, улучшалась артериовенозная разница, что указывает на нормализацию в клетках функций дыхательной цепи.

На IV этапе исследования показатель потребления кислорода в 1-й группе был в пределах нормальных величин, а в группе сравнения оставался низким, что свидетельствовало о продолжающемся тканевом дисбалансе метаболических систем, перенесших эпизод ишемии, тканевой гипоксии, реперфузии и реоксигенации.

**Таблица 4**

**Динамика показателей газового состава крови, (M±m)**

параметр	контроль	группа	этапы исследования			
			I	II	III	IV
$paO_2$ , мм рт. ст.	83,5±1,4*	1-я	78,8±1,3 <sup>x</sup>	82,8±2,3	84,6±2,2 <sup>y</sup>	86,3±1,6 <sup>y</sup>
		2-я	78,1±5,5	82,3±2,9	83,7±2,7	86,1±4,4
$SaO_2$ , %	96,1±0,3*	1-я	92,4±0,7 <sup>x</sup>	94,4±0,5 <sup>xy</sup>	94,5±1,2	96,2±0,5
		2-я	91,3±2,1	93,8±0,6 <sup>x</sup>	92,1±0,7 <sup>x</sup>	94,7±0,7 <sup>x</sup>
$pvO_2$ , мм рт. ст.	33,5±2,1	1-я	27,9±1,0	33,9±1,4 <sup>y</sup>	32,4±1, <sup>1</sup>	31,7±0,8 <sup>y</sup>
		2-я	29,8±1,6	36,3±2,0 <sup>y</sup>	34,5±0,8 <sup>y</sup>	33,0±1,5
$SvO_2$ , %	70,9±1,7	1-я	49,7±0,7 <sup>x</sup>	55,5±1,6 <sup>xy</sup>	59,9±1,6 <sup>xy</sup>	60,5±1,4 <sup>xy</sup>
		2-я	52,5±1,9 <sup>x</sup>	59,5±2,9 <sup>xy</sup>	59,3±1,0 <sup>xy</sup>	59,7±1,8 <sup>xy</sup>

При анализе газов артериальной и венозной крови (табл. 4) отмечается факт значительной коррекции под влиянием Реамберина гипоксемии ( $p < 0,05$ ), степени насыщения циркулирующей крови кислородом и нормализации диффузионно-перфузионного соотношения в легочной ткани.

При динамическом контроле за кислотно-щелочным равновесием в основной группе Реамберин выступал как корректор метаболических нарушений (табл. 5).

**Состояние метаболизма на этапах исследования, (M±m)**

параметр	контроль	группа	этапы исследования			
			I	II	III	IV
pHa	7,42±0,02*	1-я	7,41±0,01	7,41±0,01	7,43±0,01 <sup>z</sup>	7,45±0,01 <sup>z</sup>
		2-я	7,42±0,01	7,41±0,01	7,46±0,01 <sup>z</sup>	7,49±0,01 <sup>xz</sup>
ABa, ммоль/л	24,6±2,1*	1-я	20,2±0,6	21,0±0,5	23,7±0,5	24,2±0,3
		2-я	20,0±0,7	21,0±0,7	24,1 ±0,4	23,5±0,4
BEa	0,3±0,2*	1-я	-4,3±0,7 <sup>x</sup>	-3,7±0,3 <sup>x</sup>	-0,5±0,5 <sup>y</sup>	0,1±0,3 <sup>y</sup>
		2-я	-4,0±0,6 <sup>x</sup>	-3,5±0,7 <sup>x</sup>	1,3±0,2 <sup>xyz</sup>	0,3±0,5 <sup>y</sup>
pHv	7,36±0,01	1-я	7,35±0,01	7,36±0,01	7,40±0,0Γ	7,41±0,01
		2-я	7,36±0,01	7,37±0,01	7,38±0,01	7,39±0,01
ABv, ммоль/л	25,4±0,3	1-я	19,8±1,1	21,5±0,9 <sup>x</sup>	23,5±0,9 <sup>xyz</sup>	25,1±0,5 <sup>yz</sup>
		2-я	22,0±0,9 <sup>x</sup>	22,5±0,7 <sup>x</sup>	27,0±0,2 <sup>xyz</sup>	27,8±0,4 <sup>xyz</sup>
BEv	-0,8±0,3	1-я	-3,5±0,6 <sup>x</sup>	-2,1±0,8	1,1±0,2	1,1±0,2 <sup>xyz</sup>
		2-я	-3,5±0,9 <sup>x</sup>	-2,9±0,8 <sup>x</sup>	1,7±0, <sup>2</sup>	1,7±0,2 <sup>xyz</sup>
глюкоза, ммоль/л	4,6±0,1	1-я	7,9±0,4 <sup>x</sup>	6,0±0,2 <sup>xy</sup>	4,9±0,2 <sup>y</sup>	5,0±0,2 <sup>y</sup>
		2-я	8,0±0,6 <sup>x</sup>	6,3±0,3 <sup>xy</sup>	6,1±0,3 <sup>xyz</sup>	5,5±0,2 <sup>xy</sup>
лактат, ммоль/л	1,31±0,07	1-я	2,64±0,06 <sup>x</sup>	3,40±0,10 <sup>xy</sup>	2,33±0,05 <sup>xyz</sup>	1,33±0,05 <sup>yz</sup>
		2-я	2,61±0,06 <sup>x</sup>	3,47±0,06 <sup>xy</sup>	2,69±0,07 <sup>xz</sup>	2,44±0,06 <sup>xyz</sup>

При критических состояниях компенсаторные механизмы требуют повышенных энергозатрат, но в условиях централизации кровообращения, ведущим звеном в патогенезе становится дефицит энергии, связанный с переходом метаболизма на энергетически менее выгодный анаэробный путь, что подтверждается гипергликемией до 7,9±0,4 ммоль/л и повышением уровня лактата до 2,64±0,06 ммоль/л.

При поступлении в стационар у всех больных отмечалось повышение содержания глюкозы в крови на 70%, лактата в 2 раза (p<0,05) по сравнению с соответствующими показателями в контроле (табл. 5).

На втором этапе продолжалось подавление аэробного пути энергообразования, о чем свидетельствовало продолжающееся увеличение лактата ( $p < 0,05$ ), но уже через 2-е суток, на III этапе от момента поступления, доля аэробного образования энергии возрастала, причем в группе, получавшей Реамберин, концентрация лактата была ниже, по сравнению со 2-й группой, на 16% ( $p < 0,05$ ), и к IV этапу сравнивалась с контрольной группой. В группе сравнения к концу исследования лактат оставался высоким в 1,8 раза. Также отмечается положительный эффект Реамберина на гипергликемию – нормализация концентрации глюкозы наступала быстрее, чем во 2-й группе.

Таким образом, повышение содержания лактата и глюкозы в венозной крови пациентов подтверждает снижение тканевой перфузии, наличие кислородной задолженности, а Реамберин оказывает не только энергостимулирующее воздействие, но и способствует уменьшению клеточной гипоксии.

Наряду с нарушением энергетического метаболизма повышалась интенсивность ПОЛ и угнеталась система АОЗ. В таблице 6 отражена динамика изменения интенсивности ХЛ в течение первых 3-х суток.

При поступлении активация ПОЛ и снижение АОО плазмы крови отмечается у всех пациентов. Полученные результаты свидетельствуют об интенсификации при геморрагическом шоке процессов СРО и ПОЛ, выработке АФК и снижении АОО плазмы в результате гипоксии и тканевой гипоперфузии по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 6**

**Динамика показателей интенсивности ПОЛ и АОО плазмы крови  
в исследуемых группах (по данным индуцированной ХЛ), ( $M \pm m$ )**

параметр	контроль	группа	этапы исследования			
			I	II	III	IV
I max, мВ	17,3±0,3	1-я	18,9±0,1	20,0±0,4 <sup>xy</sup>	19,1±0,3 <sup>xz</sup>	18,0±0,1 <sup>yz</sup>
		2-я	19,1±0,4 <sup>x</sup>	20,7±0,2 <sup>xy</sup>	20,1±0,3 <sup>xz</sup>	19,3±0,3 <sup>xz</sup>
S, мВ·сек	39,2±0,4	1-я	42,1±0,5 <sup>x</sup>	43,9±0,6 <sup>xy</sup>	39,5±0,6 <sup>yz</sup>	40,0±0,4 <sup>yz</sup>
		2-я	42,0±0,2 <sup>x</sup>	44,3±0,2 <sup>xy</sup>	43,0±0,2 <sup>xyz</sup>	42,2±0,1 <sup>xz</sup>
tg α, мВ/сек	45,3±0,5	1-я	40,2±0,5 <sup>x</sup>	43,9±0,4 <sup>yz</sup>	42,2±0,4 <sup>xyz</sup>	42,1±0,4 <sup>xyz</sup>
		2-я	40,1±0,4 <sup>x</sup>	42,0±0,4 <sup>xyz</sup>	41,1±0,2 <sup>xyz</sup>	40,9±0,4 <sup>xz</sup>

## **Применение реамберина в интенсивной терапии гастроуденальных кровотечений**

Несмотря на интенсивную терапию, у пациентов 1-й и 2-й групп интенсивность ХЛ на II этапе достоверно увеличивается ( $p < 0,05$ ), вероятно, за счет увеличения поступления продуктов ПОЛ из перенесших ишемию и гипоксию тканей в период раскрытия микроциркуляционного русла. На этом этапе в результате восполнения ОЦК последующая реперфузия и реоксигенация ишемизированных тканей сопровождается достоверным увеличением  $I_{\text{max}}$  и  $S$ , а в группе Реамберина, их повышение значимо ниже. В течение последующего периода в группе, где в терапии использовался Реамберин, значительно и достоверно ( $p < 0,05$ ) снижаются процессы СРО, уменьшается активность анаэробного метаболизма, повышается АОА (увеличивается  $\text{tg } \alpha$  – скорость реакций обрыва цепных свободнорадикальных процессов).

Таким образом, применение Реамберина в клинике критических состояний, сопровождающихся активацией СРО, снижает интенсивность образования продуктов ПОЛ и повышает активность систем антиоксидантной защиты.

При включении в интенсивную терапию Реамберина достоверно сокращалось время пребывания пациентов в ОРИТ, уменьшалась частота осложнений, снижались летальные случаи (табл. 7).

**Таблица 7**

### **Клинические критерии эффективности Реамберина**

<b>показатель</b>	<b>1-я группа (n = 16)</b>	<b>2-я группа (n = 20)</b>
Длительность нахождения пациентов в ОРИТ, сутки	$4,6 \pm 0,3^z$	$5,7 \pm 0,4^z$
Частота развития осложнений (ОРДС, НК, ОПН, ДВС, ПОН), %	45,2	71,9
Летальность, %	12,5	20

## **Выводы**

1. Применение Реамберина у больных с ЯГДК и тяжелой степенью кровопотери показало высокую клиническую эффективность препарата, что проявилось уменьшением летальных исходов, снижением частоты развития постгеморрагических осложнений, сокращением периода нахождения в анестезиолого-реанимационном отделении.
2. Включение Реамберина в интенсивную терапию пациентов с ЯГДК позволяет снизить степень проявлений тканевой гипоксии и улучшить процессы доставки, потребления и утилизации кислорода.
3. Реамберин повышает активность антиоксидантной и антирадикальной систем, оказывает антигипоксантажное действие, способствует снижению интенсивности СРО и ПОЛ.
4. Реамберин удовлетворительно переносится больными язвенными гастроудоденальными кровотечениями и тяжелой степенью кровопотери. Реакций, осложнений и побочных эффектов при использовании Реамберина во время и после инфузии не отмечалось.
5. Учитывая антигипоксантажные и антиоксидантные свойства препарата, Реамберин можно рекомендовать для использования в терапии гипоксических и постгипоксических состояний в практике критической медицины.

## Литература

1. *Афанасьев В.В.* Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей. СПб.; 2005.
2. *Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курьгин А.А.* Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей. СПб.; 2004.
3. *Галушка С.В., Назаров Б.Ф., Власенко А.В.* Применение растворов гидроксипропилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. *Анестезиология и реаниматология.* 2004; 6: 44-47.
4. *Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронов Г.А.* Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.; 1998.
5. Интегральная реография тела и интегральная импедансометрия с помощью реоанализатора "Диамант" в практике анестезиолога-реаниматолога: пособие для врачей под редакцией Ю.С. Полушина. СПб.; 2001.
6. *Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.Н.* Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб.; 2001.
7. *Лебединский К.М.* Анестезия и системная гемодинамика. СПб.; 2000.
8. *Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В. и соавт.* Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями. *Анестезиология и реаниматология.* 2003; 2: 51-54.
9. *Лукьянова Л.Д.* Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2004; 2: 2—11.
10. *Мороз В.В., Остапченко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М.* Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. *Анестезиология и реаниматология.* 2002; 6: 4-9.
11. *Оболенский С.В.* Реамберин - новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации. СПб.; 2003.



12. Реамберин: реальность и перспективы: сборник научных статей. СПб.; 2002.
13. Реамберин – инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике: сборник статей под редакцией М.Г. Романцова. СПб.; 2002.
14. *Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л.* Реамберин 1,5% для инфузий -применение в клинической практике: руководство для врачей. СПб.; 2000.
15. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний. М: Медицина; 1988

# 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 (1-1,5 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 днів.

## **ПОБІЧНА ДІЯ**

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короточасні 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 наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

## **УМОВИ ВІДПУСКУ**

За рецептом.

**УПАКОВКА**

Флакон скляний по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

**ВИРОБНИК**

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

**АДРЕСА**

ТОВ НТФФ ПОЛІСАН,

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**