

¹ ГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им.
И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург,

² ГУЗ «Центр восточной медицины»
Министерства здравоохранения Республики Бурятия

³ ФГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры

⁴ Консультативно-диагностическая поликлиника
ФГУН «Института Токсикологии» ФМБА России

Механизм нейропротекторного эффекта метаболического антигипоксанта РЕАМБЕРИНА у больных с токсикогипоксической энцефалопатией

¹ Г.А. Ливанов, ² В.Г. Базарова, ¹ Б.В. Батоцыренов, ¹ С.А. Васильев,
³ С.И. Глушков, ⁴ Х.В. Батоцыренова

Источник:

Экспериментальная и клиническая фармакология, 2012.-N 1.-С.34-38

Резюме. На основании исследования 60 больных с тяжелыми формами острых отравлений нейротропными веществами установлено, что включение антигипоксанта реамберина в интенсивную терапию токсикогипоксической энцефалопатии приводит к снижению глубины угнетения ЦНС. Это проявляется в уменьшении длительности пребывания больных в коматозном состоянии, сокращении длительности лечения в отделении реанимации. Улучшение клинической картины сопровождается снижением активности перекисного окисления липидов, повышением уровня антиоксидантных ферментов и снижением титров NR2A аутоантител. Это является объективным подтверждением эффективности нейропротекторной терапии.

Ключевые слова: отравления, токсикогипоксическая энцефалопатия, антигипоксанты, NR2A аутоантитела, сукцинаты, реамберин.

Summary. On the basis of research of 60 patients with heavy forms of sharp poisonings neurotropic substances it is established that inclusion of antihypoxant reamberin in intensive therapy toxicohypoxic encephalopathy leads to decrease in depth of oppression central nervous system. That is shown in reduction of duration of stay of patients in a coma, reduction of duration of treatment in resuscitation branch. Improvement of a clinical picture is accompanied by activity decrease of lipid peroxidation, increase of antioxidant enzymes level and decrease in caption NR2A auto-antibodies. That is objective acknowledgement of efficiency of neuroprotective therapy.

Key words: poisonings, toxicohypoxic encephalopathy, antihypoxants, NR2A auto-antibodies, succinates, reamberin.

Содержание

Введение	4
Материал и методы.....	5
Результаты исследований и их обсуждение	7
Выводы.....	10

Введение

Тяжесть состояния больных при острых отравлениях нейротропными веществами обусловлена токсикогипоксическими поражениями головного мозга [1, 6]. Перспективным в плане оценки тяжести поражения головного мозга является выделение индивидуальных антигенов, имеющих непосредственное отношение к патогенетическим механизмам деструктивных и метаболических нарушений в ткани мозга [2, 10].

В интенсивной терапии острых отравлений, наряду с коррекцией нарушений транспорта кислорода и улучшения процессов доставки кислорода к тканям, не менее важными являются проблемы связанные и с улучшением утилизации кислорода тканями, уже перенесшими гипоксическое повреждение. Набор средств интенсивной терапии включает введение инфузионных растворов с целью увеличения ОЦК, улучшения микроциркуляции, коррекции водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, уменьшения проявлений экзо – и эндотоксикоза [3]. Использование препаратов участвующих в улучшении метаболизма на уровне тканей ограничено.

Одним из перспективных направлений интенсивной терапии осложненных форм токсикогипоксической энцефалопатии, наряду с традиционными методами лечения, является использование субстратного антигипоксанта реамберина.

Таким образом, актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена необходимостью совершенствования терапии наиболее тяжелых форм токсикогипоксической энцефалопатии.

Материал и методы

Обследовано 60 больных с острыми отравлениями веществами нейротропного действия (17 больных с отравлениями барбитуратами, 10 больных – нейролептиками, 4 больных – трициклическими антидепрессантами, 13 больных – суррогатами алкоголя, 8 больных – опиатами, остальные с отравлениями смесью нейротропных препаратов). Основная группа была разделена на две сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния: получавшие реамберин (I) – 32 пациента и не получавшие его (II) – 28 пациентов. Из обследованных больных было 38 мужчин и 22 женщины. Средний возраст составил у мужчин $34,7 \pm 2,6$ лет, у женщин – $28,4 \pm 3,2$.

Состояние больных на момент поступления расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое, что в большей степени обуславливалось клиникой острой токсической энцефалопатии с угнетением сознания до стадии комы II-III по А.И. Федину [9]. В связи с развитием острой дыхательной недостаточности по центральному типу и нарушением функции внешнего дыхания вплоть до апноэ, всем больным проводилась ИВЛ. На исход острого отравления и результаты лечения также влияло наличие или отсутствие отека мозга. Выявить это осложнение с большей достоверностью можно было начиная с конца первых суток: повышение лактата венозной крови свыше 5-6 ммоль/л, застойные соски дисков зрительных нервов, повышение ликворного давления при люмбальной пункции, неврологические стигмы внутричерепной гипертензии, менингеальный симптомокомплекс, электроэнцефалографические признаки с преобладанием ассимметричного дельта-ритма постоянной частоты.

В эритроцитах пациентов проводилось определение показателей системы глутатиона и процессов ПОЛ: концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп белков (СГ), малонового диальдегида (МДА) и активности глюкозо-6- фосфат дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), глутатион-редуктазы (ГР), глутатион-пероксидазы (ГП) и каталазы. Исследование системы глутатиона и интенсивности протекания процессов ПОЛ в эритроцитах обусловлено существованием цикла межорганного обмена окисленной и восстановленной форм глутатиона [11], что позволяет косвенно оценить нарушения данных биохимических систем и в тканях головного мозга [7].

Токсиканты в биосредах определяли количественно в крови и моче методом газожидкостной хроматографии на хроматографе лабораторном

универсальном ЛХМ-80, качественно в моче методом тонкослойной хроматографии.

В программу интенсивной терапии входили с целью снижения уровня эндотоксикоза эфферентная терапия – гемосорбция или гемодиализ в зависимости от вида токсического агента. Инфузионная терапия включала в себя введение кристаллоидных (растворы глюкозоинсулинокальциевомагниевого физиологического раствора) и коллоидных (реополиглюкин или растворы гидроксиэтилкрахмала по показаниям) растворов по общепринятой методике. Проведение симптоматической терапии включало в себя по показаниям проведение антибактериальной терапии в зависимости от чувствительности патогенной микрофлоры к антибиотикам, а также использование гормональных средств (чаще дексаметазона), витаминов группы В, витамина С, а также средств ноотропной терапии – ноотропил. Реамберин вводили 1 раз в сутки внутривенно капельно медленно в дозе 1,5%-400,0 в течение 5-7 суток нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты исследований и их обсуждение

Помимо тяжелого токсического поражения головного мозга, тяжесть состояния больных была обусловлена длительностью пребывания больных в критическом состоянии, которая составила в группе (I) с использованием реамберина $16,8 \pm 2,3$ часа, в группе (II) – $17,3 \pm 1,8$ часа состояния. В клинической картине отравлений, в интенсивную терапию которых был включен реамберин, наблюдали следующие изменения: уменьшалась длительность коматозного состояния, которая у больных с терапией реамберином (I) составила $33,0 \pm 2,6$ часа, тогда как во II группе (сравнения) – $55,0 \pm 2,2$ часа. Отличия также были выявлены по времени нахождения больных в отделении реанимации до стабилизации состояния на уровне средней степени тяжести, и составившее у пациентов I группы – $53,4 \pm 4,3$ часа, а во второй группе – $69,1 \pm 3,6$ часа (таблица 1). В исследуемой группе (I) умерших было 4 человека (12,5 %), во второй (II) группе – 7 человек (25 %).

При поступлении глубина поражения ЦНС соответствовала угнетению сознания по классификации А.И.Федина коме II-III, а в баллах это составило: в I группе – $69,3 \pm 7,6$, во II группе – $71,1 \pm 5,9$. Положительная динамика у больных I группы с терапией реамберином отмечалась с третьих суток, о чем говорят показатели в баллах – $44,5 \pm 5,5$. У больных II группы достоверная разница с исходными значениями выявилась только на пятые сутки и составила – $43,7 \pm 6,3$ балла (Таблица 2).

Таким образом, сокращение длительности коматозного состояния в I группе свидетельствует об уменьшении глубины поражения центральной нервной системы уже с 3 суток, тогда как уменьшение явлений токсикогипоксической энцефалопатией во II группе были отмечены на 5 сутки.

В эритроцитах обеих групп больных на момент поступления отмечалось снижение содержания восстановленного глутатиона (ВГ) и повышение уровня малонового диальдегида (МДА) по сравнению с показателями здоровых доноров.

Через 12 ч после инфузии реамберина в эритроцитах лиц исследуемой группы (I) отмечали повышение содержания ВГ с $0,686 \pm 0,120$ ммоль/г гемоглобина до $1,140 \pm 0,131$ ммоль/г гемоглобина. Учитывая, что сукцинат не может утилизироваться непосредственно эритроцитами, не обладающими собственной системой митохондрий, повышение уровня ВГ в эритроцитах

объясняется восстановлением кислородзависимого дыхания и накоплением НАДФ•Н и макроэргических соединений [4].

Концентрация МДА в эритроцитах отравленных пациентов, леченных с использованием реамберина через 12 ч достоверно снижалась ($p < 0.05$) в 1,31 раза соответственно с $55,92 \pm 3,71$ до $43,02 \pm 4,56$ нмоль/г гемоглобина, в то время как концентрация МДА в эритроцитах лиц группы сравнения продолжала нарастать и достигала значений, превышающих показатели исследуемой группы в 1,64 раза ($p < 0.05$) и в 4,4 раза ($p < 0.05$) показатели здоровых доноров.

Таким образом, использование реамберина в комплексной терапии токсикогипоксической энцефалопатии приводило к снижению интенсивности протекания процессов ПОЛ.

Реамберин оказывал положительное влияние на активность ферментов антирадикальной защиты – глутатион-пероксидазы (ГП) и каталазы. На момент поступления в стационар активность ГП и каталазы в эритроцитах пациентов исследуемой группы были ниже показателей здоровых доноров на 40,5 % ($p < 0.05$) и 29,2 % ($p < 0.05$) соответственно.

Применение реамберина в комплексной терапии отравлений нейротропными ядами приводило к полному или частичному восстановлению активности ферментов антиперекисной защиты. Через 12 ч после использования препарата активность ГП достоверно не отличалась от показателей здоровых доноров. Активность каталазы также повышалась на 16,1 % ($p < 0.05$) и хотя не достигала уровня, характерного для здоровых лиц, и в то же время превышала соответствующий показатель лиц, не получавших реамберин на 22,3 % ($p < 0.05$).

Восстановление активности каталазы (представителя тиол-зависимых ферментов) объясняется участием сукцината в поддержании тиол-дисульфидного равновесия в клетке. В таблице 3 представлено влияние реамберина на динамику изменений концентрации белковых тиолов в эритроцитах пациентов: применение препарата вызывало положительную тенденцию к росту количества SH-групп, хотя разницы между исследуемыми группами не было.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об антиоксидантных эффектах действия реамберина, заключающихся в снижении интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов, повышении содержания восстановленного глутатиона, восстановлении тиол-дисульфидного статуса клетки, повышении активности антиоксидантных ферментов (каталазы и глутатион-пероксидазы).

При поступлении в обеих исследуемых группах титры NR2 - аутоантител не отличались от контрольных и их значения составили $1,42 \pm 0,35$ нг/мл в I группе пациентов, пролеченных в дальнейшем реамберином и $1,39 \pm 0,32$ нг/мл в группе II без терапии реамберином. Контрольные значения исследуемых титров NR2 – аутоантител в группе здоровых доноров составили $1,41 \pm 0,33$ нг/мл. По всей видимости, это подтверждает феномен присутствия аутоантител к различным антигенам мозга, доказательства которого получены в последние 15 лет. Причем, они обнаруживаются как у здоровых людей, так и при заболеваниях неаутоиммунной природы [5]. Рядом исследователей было показано, что способность лимфоцитов распознавать «свое» (собственные АГ = аАГ) и реагировать на них является их нормальным свойством, и следовательно, естественной характеристикой общей программы функционирования иммунной системы [5, 8].

Таким образом, положительная динамика с достоверным снижением титров NR2– аутоантител в группе с терапией реамберином к пятым и седьмым суткам в сравнении с группой сравнения (II) наглядно отражена в таблице 4, где отражено дальнейшее повышение титров NR2. При анализе клинических наблюдений, вышесказанное подтверждалось следующими моментами: уменьшение времени пребывания в палатах ОРИТ, тем и восстановления сознания и времени выхода из коматозного состояния у больных I группы. В группе (I) признаки внутричерепной гипертензии были выражены существенно меньше, чем на 1-3 сутки, тогда как во II группе к 3-5 суткам эти признаки еще сохранялись.

По всей видимости, нейропротекторные эффекты связаны с прямым антигипоксическим действием сукцината. Сукцинат натрия, входящий в состав реамберины, обладает повышенной способностью к проникновению через мембранные структуры и вследствие этого – подвергается достаточной утилизации. При рассмотрении результатов клинко-функционального обследования пациентов исследуемых групп очевидно, что наибольшее повышение титров NR2–аутоантител было у больных на фоне клинических и нейрофизиологических проявлений отека мозга.

В ходе исследования была выявлена подгруппа больных со значениями титров аутоантител ниже показателей контрольной группы здоровых волонтеров $0,61 \pm 0,29$ нг/мл, хотя клинически была наиболее тяжелой. При ретроспективном анализе историй болезней был выявлен срыв мозговой ауторегуляции. Степень угнетения сознания соответствовала 3-4 уровню комы по Федину А.И. (1983), что в баллах составило 84-94. Выражены были клинические

симптомы отека мозга: менингеальные знаки, признаки застойных явлений на глазном дне, повышение лактата до $7,3 \pm 1,25$ ммоль/л.

Также явления снижения титров аутоантител, по всей видимости, следует объяснить развившейся тотальной иммуносупрессией, сопровождавшейся снижением абсолютных значений лейкоцитов и лимфоцитов. В комплексной оценке клинико-физиологических данных, подобные титры аутоантител можно расценить как неблагоприятный прогностический признак. Следовательно, такой объективный показатель тяжести токсикогипоксического поражения головного мозга как уровень титра NR2-аутоантител может рассматриваться только в сочетании с клиническими и иммунологическими показателями.

Таким образом, явления уменьшения глубины угнетения центральной нервной системы с сокращением длительности коматозного состояния, а также снижение накопления титров аутоантител, начиная с 3 суток и объективно констатируемых на 5 сутки, свидетельствуют о нейропротекторном эффекте включения реамберина в интенсивную терапию токсикогипоксической энцефалопатии.

Выводы

1. При использовании в интенсивной терапии сукцинатсодержащего инфузионного препарата реамберина отмечено уменьшение явлений токсикогипоксических поражений головного мозга, что клинически проявляется в сокращении длительности пребывания больных в коматозном состоянии и уменьшении периода пребывания больных в критической состоянии.
2. Включение реамберина в интенсивную терапию токсикогипоксической энцефалопатии приводило к снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению содержания восстановленного глутатиона, восстановлению тиол-дисульфидного статуса клетки и росту активности ферментов антиперекисной защиты (каталазы и глутатион-пероксидазы).
3. При использовании в лечении токсикогипоксической энцефалопатии инфузионного препарата реамберина выявлена тенденция к снижению титров NR2-аутоантител с третьих суток и достоверное их уменьшение на пятые и седьмые сутки, что свидетельствует об явлениях нейропротекции с учетом необходимого времени на формирование гуморального звена иммунного ответа.

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 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 за 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

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