

¹Консультативно-диагностическая поликлиника ФГУН «Института Токсикологии»
ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

²Государственное бюджетное учреждение
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

³Республиканская клиническая больница восстановительного лечения -
Центр Восточной медицины г. Улан-Удэ, Россия

Нейропротекторные эффекты сукцинатсодержащего антигипоксанта РЕАМБЕРИНА у больных с токсикогипоксическим поражением головного мозга

¹Х.В. Батоцыренова, ²Г.А. Ливанов, ¹Г.В. Шестова,
¹К.В. Сизова, ¹В.Д. Великова, ³В.Г. Базарова

Источник:

Медицинские новости Грузии, 2012. -№4.-С. 24

Резюме. На основании обследования в процессе лечения 60 больных с крайне тяжелыми острыми отравлениями, осложненными развитием токсикогипоксического отека головного мозга установлено, что включение в базисную терапию сукцинатсодержащего антигипоксанта реамберина приводит к повышению уровня системы антиоксидантной защиты, снижению активности перекисного окисления липидов и снижению титров NR2A аутоантител. При этом снижается степень токсикогипоксической энцефалопатии, улучшается клиническое течение, что проявляется уменьшением длительности коматозного периода и сокращением длительности стационарного лечения.

Ключевые слова: отравления, отек головного мозга, перекисное окисление липидов, глутаматэргическая нейрорецепция, реамберин.

Содержание

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

Введение

Токсикогипоксическая энцефалопатия часто осложняется развитием отека головного мозга, что существенно отягощает течение и исход заболеваний [4, 5, 11]. В настоящее время, несмотря на совершенствование лечения больных с острыми отравлениями, интенсивная терапия осложненных форм химической травмы представляется проблематичной как в плане оценки тяжести токсикогипоксического поражения головного мозга, так и в плане эффективного лечения [4, 10, 11]. В настоящее время для оценки глубины токсикогипоксических поражений головного мозга предложен метод выделения индивидуальных антигенов, имеющих непосредственное отношение к патогенетическим механизмам деструктивных и метаболических нарушений в ткани мозга [2, 3].

Интенсивная терапия тяжелых токсикогипоксических поражений головного мозга включает в себя комплекс необходимых мер, обеспечивающих адекватную доставку кислорода к тканям, использование антигипоксантных, вазоактивных и ноотропных средств в определенной последовательности [10]. Важное место в этой схеме отводится группе препаратов, обеспечивающих снижение гипоксических повреждений и метаболических расстройств, в первую очередь, в головном мозге [4, 7, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния субстратного антигипоксанта реамберина на клиническое течение отравлений психотропными препаратами, на состояние антиоксидантной защиты и активность процессов перекисного окисления липидов, а также на уровень аутоантител к глутаматным рецепторам у больных с токсикогипоксическим поражением головного мозга.

Материал и методы

Обследовано 60 больных с тяжелыми острыми отравлениями психотропными веществами (17 больных с отравлениями барбитуратами, 10 больных – нейролептиками, 4 больных – трициклическими антидепрессантами, 13 больных – суррогатами алкоголя, 8 больных – опиатами, 8 больных с отравлениями смесью психотропных препаратов). Основная группа была разделена на две сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния: получавшие в комплексе интенсивной терапии 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 энцефалопатией 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. Наличие токсикогипоксического отека головного мозга подтверждалось повышением наличием застойных сосков дисков зрительных нервов, повышением ликворного давления при люмбальной пункции и электроэнцефалографическими признаками с преобладанием асимметричного дельта-ритма постоянной частоты.

В эритроцитах пациентов определяли показатели системы глутатиона и процессов ПОЛ: концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп белков (СГ), малонового диальдегида (МДА) и активность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), глутатион-редуктазы (ГР), глутатион-пероксидазы (ГП) и каталазы. Известно, что изменение систем глутатиона и интенсивности процессов ПОЛ в эритроцитах обусловлено существованием цикла межорганного обмена окисленной и восстановленной форм глутатиона, что позволяет косвенно оценить нарушения данных биохимических систем и в тканях головного мозга [6].

Степень поражений головного мозга оценивали путем иммуноферментного анализа образцов сывороток методом ELISA на стандартных полистироловых 96-луночных планшетах высокой сорбционной емкости (Biohit,

Финляндия). В качестве антигенов использовали синтетические пептиды (ООО "ДИАС", Санкт-Петербург), повторяющие аминокислотные последовательности субъединиц GluR1 и NR2A глутаматных рецепторов [1, 12].

В программу интенсивной терапии входили эфферентная, инфузионная и симптоматическая терапии. 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

Наличие гипоксических поражений головного мозга объяснялось длительностью пребывания больных в критическом состоянии, которая составила в группе I $16,8 \pm 2,3$ часа, во II группе - $17,3 \pm 1,8$ часа состояния. В клинической картине токсикогипоксической энцефалопатии, в терапию которых был включен реамберин, наблюдали следующие изменения: уменьшалась длительность коматозного периода, который у больных I группы составил $33,0 \pm 2,6$ часа, тогда как во II группе (сравнения) – $55,0 \pm 2,2$ часа. Отличия также были выявлены по периоду нахождения больных в крайне тяжелом состоянии до стабилизации на уровне средней степени тяжести, и составившее у пациентов I группы - $53,4 \pm 4,3$ часа, а во II группе – $69,1 \pm 3,6$ часа (таблица 1).

При поступлении глубина поражения головного мозга 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 3 суток, о чем говорят показатели в баллах – $44,5 \pm 5,5$. У больных II группы (без реамбериона) разница с исходными значениями выявилась только на пятые сутки и составила - $43,7 \pm 6,3$ балла (Таблица 2).

Таким образом, сокращение длительности коматозного периода в I группе свидетельствует об уменьшении глубины поражения головного мозга уже с 3 суток на фоне действия реамбериона, тогда как уменьшение явлений токсикогипоксических поражений головного мозга во II группе были отмечены лишь 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 (Таблица 3). Через 12 ч после инфузии реамбериона 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. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах у больных I группы через 12 ч снижалась 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 и в 4,4 раза показатели здоровых доноров. Таким образом, использование реамберина в комплексной терапии токсикогипоксических поражений головного мозга приводило к снижению интенсивности протекания процессов ПОЛ.

Реамберин оказывал положительное влияние на активность ферментов антирадикальной защиты - глутатионпероксидазы (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% и 29,2% соответственно. Применение реамберина в терапии токсикогипоксических поражений головного мозга приводило к полному или частичному восстановлению активности ферментов антиперекисной защиты. Через 12 ч после использования препарата активность ГП не отличалась от показателей здоровых доноров. Активность каталазы также повышалась на 16,1% и хотя не достигала уровня, характерного для здоровых лиц, и в то же время превышала соответствующий показатель лиц, не получавших реамберин на 22,3%. Восстановление активности каталазы (представителя тиол-зависимых ферментов) объясняется участием сукцината в поддержании тиол-дисульфидного равновесия в клетке. В таблице 3 представлены данные влияния реамберина на динамику изменений концентрации белковых тиолов в эритроцитах пациентов: применение препарата вызывало положительную тенденцию к росту количества SH-групп, хотя статистически достоверной разницы между исследуемыми группами не было.

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

При поступлении в обеих исследуемых группах титры NR2-аутоантител составили $1,42 \pm 0,35$ нг/мл в I группе больных и $1,39 \pm 0,32$ нг/мл в группе II (сравнения). Контрольные значения исследуемых титров NR2-аутоантител в группе здоровых доноров составили $1,41 \pm 0,33$ нг/мл (Таблица 4). По всей видимости, это подтверждает феномен присутствия аутоантител к различным антигенам мозга. Причем, они обнаруживаются как у здоровых людей, так и при заболеваниях неаутоиммунной природы [3]. 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 [3, 8].

Таким образом, положительная динамика со снижением титров NR2–аутоантител в группе с терапией реамберином к 5 и 7 суткам в сравнении со II группой наглядно отражена в таблице 4. При анализе клинических наблюдений эти данные сопровождались уменьшением времени пребывания в палатах ОРИТ, восстановлением сознания и сокращением времени выхода из коматозного состояния у больных I группы. В I группе признаки внутричерепной гипертензии были выражены в течение 1-3 суток, тогда как во II группе на 3-5 сутки эти признаки внутричерепной гипертензии продолжали сохраняться.

По всей видимости, нейропротекторные эффекты связаны со способностью сукцината восстанавливать нарушенные метаболические процессы. Сукцинат натрия, входящий в состав реамбериона, обладает повышенной способностью к проникновению через мембранные структуры и вследствие этого подвергается достаточной утилизации. При рассмотрении результатов клинико-функционального обследования больных 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 доноров $0,61 \pm 0,29$ 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 и клинические симптомы «запредельного» отека мозга: менингеальные знаки, признаки застойных явлений на глазном дне, повышение лактата до $7,3 \pm 1,25$ ммоль/л.

Снижение титров аутоантител обусловлено развившейся тотальной иммуносупрессией. В комплексной оценке клинико-физиологических данных подобные титры аутоантител можно расценить как неблагоприятный прогностический признак. То есть такой 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 выявляемых на 5 сутки, свидетельствуют о нейропротекторном эффекте реамберина при включении в терапию токсикогипоксических поражений головного мозга.

Выводы

1. Использование в терапии сукцинатсодержащего препарата реамберина уменьшает явления токсикогипоксических поражений головного мозга, что клинически проявляется сокращением длительности пребывания больных в коматозном состоянии и уменьшением периода пребывания больных в критическом состоянии.
2. Включение реамберина в терапию токсикогипоксического отека головного мозга приводит к снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению содержания восстановленного глутатиона, восстановлению тиол-дисульфидного статуса клетки и росту активности ферментов антиперекисной защиты (каталазы и глутатионпероксидазы).
3. Использование при лечении токсикогипоксических поражений головного мозга сукцинатсодержащего препарата реамберина приводит к снижению титров NR2-аутоантител на 5 и 7 сутки, что свидетельствует о наличии нейропротекторных эффектов у реамберина.

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 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