

¹ Кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии
ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

**Применение
РЕАМБЕРИНА
для ранней активизации
после анестезии у детей**

**В. В. Лазарев, И. А. Хелимская,
Л. Е. Цыпин, В. А. Михельсон¹**

Источник:

журнал "Экспериментальная и клиническая фармакология",
2011, Том 74, №6 с. 11-13

У 91 ребенка в возрасте 1-14 лет исследовали применение 1,5 % раствора янтарной кислоты (реамберин) для активизации восстановления в период выведения из наркоза. На основании данных клинических показателей, BIS-индекса установлено, что реамберин на этапе выведения из анестезии приводит к укорочению периода пробуждения пациентов, сокращению времени восстановления двигательной активности и адекватного дыхания, ускорению восстановления функций головного мозга.

Ключевые слова:

реамберин, янтарная кислота, анестезия, дети, постнаркозное пробуждение

Введение

Проблема интраоперационного гипоксически-ишемического поражения головного мозга у детей остается одной из наиболее актуальных в анестезиологии. При проведении общей анестезии и, особенно, во время выведения из нее на головной мозг ребенка влияет ряд факторов, замедляющих восстановление функций центральной нервной системы, а возникающие при этом неврологические расстройства занимают в статистике анестезиологических осложнений одно из лидирующих мест [1]. Гипоксическое поражение головного мозга у детей наблюдается более часто и оно более выражено, чем у взрослых [4]. Ранняя послеоперационная гипоксемия может быть следствием остаточного действия препаратов различных фармакологических групп, обеспечивающих медикаментозный сон, блокаду болевой импульсации, торможение вегетативных реакций, выключение двигательной активности [3, 7, 8, 10]. Влияние препаратов зависит от их фармакокинетических и фармакодинамических свойств, возраста больного, характера заболевания и других факторов [5, 6].

Применяемые способы профилактики и защиты гипоксически-ишемического поражения головного мозга при общей анестезии у детей во многом определяются скоростью восстановления после наркоза. Выведение из анестезии и восстановление после нее представляют переходное состояние от наркоза к полному пробуждению [9], которое зависит от препаратов, использованных в анестезии, а также от скорости их выведения из организма и использования средств, оказывающих либо реверсивное действие на препараты анестезии, либо стимулирующее действие на функциональные системы организма [11].

Перспективными и патогенетически обоснованными средствами, активизирующими функции центральной нервной системы на этапе выведения из общей анестезии у детей, могут быть препараты на основе янтарной кислоты, к каковым относится инфузионный раствор "Реамберин 1,5 %". Эффективность этой группы препаратов обусловлена активизацией окислительно-восстановительных процессов, повышением энергетического потенциала мозга за счет ускорения образования АТФ.

Методы исследования

Исследование выполнено у 91 ребенка, распределенного случайным образом на две группы – основную (64) и контрольную (27). Дети были в возрасте 1-14 лет с различной хирургической патологией, оперированные в плановом порядке, в состоянии, оцениваемом по шкале ASA 1-3. Продолжительность операций в среднем составила 60 мин. Премедикация выполнялась за 30 - 40 мин до индукции анестезии атропином (0,01 мг/кг) и дормикумом (0,4 мг/кг) внутримышечно. Индукция анестезии выполнялась внутривенным

(пропофол, 2-3 мг/кг) или аппаратно-масочным (фторотан) способом во всех группах пациентов. Поддержание анестезии осуществлялось пропофолом – седация, фентанилом – анальгезия, применением миорелаксанта тракриума (атракурий) – миоплегия в сопоставимых дозах по группам (табл. 1).

Таблица 1. Данные о среднечасовых дозах препаратов (в мг/кг/ч) использованных для поддержания анестезии

Препарат	Группы больных	
	основная	контрольная
Пропофол, 1 %	$6,6 \pm 2,5^*$	$6,6 + 3,5^*$
Фентанил, 0,005 %	$6 \pm 2,1$ мкг/кг/ч	$5,6 \pm 1,7$ мкг/кг/ч
Тракриум, 1 %	$0,6 \pm 0,29$	$0,6 \pm 0,2$

Примечание.

* – общая доза введенного препарата за время анестезии.

Пациентам основной группы вводили болюсно раствор "Реамберин 1,5 %" в дозе 4 мл/кг, содержащий в 1 мл – N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метил-аммоний натрия сукцинат – 15 мг, натрия хлорид – 6 мг, калия хлорид – 0,3 мг, магния хлорид – 0,12 мг. Рассчитанный объем раствора был разделен на два введения, каждое в течение 2-3 мин, с интервалом в 10 мин. Первое введение было за 10 мин до окончания операции, второе по времени соответствовало окончанию оперативного вмешательства. За окончание операции было принято наложение последнего шва на кожу.

Во время анестезии осуществлялась регистрация частоты и глубины дыхания (дыхательный и минутный объем дыхания), содержания в дыхательной смеси кислорода и углекислого газа на выдохе монитором РМ 8050cd ("Drager", Германия).

Уровень восстановления пациентов оценивали по ряду клинических критериев, которые соотносились с количественной оценкой восстановления после анестезии по шкале Steward [12] (табл.2). В течение 30 мин после завершения оперативного вмешательства регистрировали время восстановления спонтанного и адекватного дыхания (достижение глубины и частоты дыхания, соответствующей возрастной норме), стволовых рефлексов, двигательной активности, речи, экстубации трахеи.

Уровень восстановления двигательной активности оценивали по следующим показателям: восстановление произвольных, нецеленаправленных движений, возникавших спонтанно или на внешние болевые раздражители; восстановление целенаправленных движений пациента, возникавших спонтанно или на внешние раздражители; открывание глаз пациентом в ответ на обращенную к нему речь. Отмечалось время появления ресничного, кашлевого, глоточного рефлексов.

Таблица 2. Шкала восстановления по Steward (Steward, 1975)

	Критерий	Балл
Состояние сознания	Полное пробуждение	2
	Реагирует на раздражающие стимулы	1
	Отсутствие реакции	0
Состояние дыхательных путей	Кашляет по команде или плачет	2
	Сохраняется проходимость дыхательных путей	1
	Необходима поддержка дыхательных путей	0
Движения	Целесообразное движение конечностями	2
	Неосознанные движения	1
	Отсутствие движений	0

Экстубацию выполняли при восстановлении адекватного спонтанного дыхания, стволовых рефлексов, двигательной активности, открывании глаз пациентом в ответ на обращенную к нему речь.

Оценку восстановления речевых функций проводили по времени появления неразборчивой и разборчивой речи. У детей до 3-х лет за неразборчивую речь принимались крихтение, постанывание. У детей старшего возраста – нечленораздельные звуки. Возникновение громкого плача, крика у детей до 3-х лет расценивалось как восстановление разборчивой речи. Дети старшего возраста могли произносить простые, понятные слова и фразы.

Оценку глубины анестезии у 16 пациентов (по 8 в каждой группе) на этапе окончания операции и в ходе пробуждения в послеоперационном периоде проводили регистрацией биоэлектрической активности коры большого мозга с помощью монитора Agilent V26 на основании BIS-индекса. Данные регистрировали на этапах: 1-й – перед первым введением реамберина, 2-й – через 3 мин после его введения, 3-й – перед вторым введением, 4-й – через 3 мин и 5-й – через 10 мин после второго введения.

Работа выполнена в рамках ретроспективного анализа применения препарата "Реамберин 1,5 %" в соответствии с инструкцией по медицинскому применению детям с 1 года.

Статистическую обработку полученных данных проводили с оценкой средних, среднего квадратичного отклонения, t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Данные исследования показали, что в основной группе пациентов восстановление спонтанного дыхания происходило несколько ранее, чем в контрольной группе (табл. 3). Тем не менее, различия между временем появления дыхания у детей, получивших реамберин, и детей из группы сравнения были статистически недостоверны. Однако период между появлением самостоятельных дыхательных движений и восстановлением адекватного по глубине и частоте дыхания в основной группе был более коротким. Адекватное дыхание было зафиксировано на 7-й минуте от окончания операции, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе (на 11-й минуте). Появление двигательной реакции в основной группе было достоверно ($p < 0,05$) раньше на 3,9 мин (47 %) чем в контрольной. Открывание глаз у пациентов основной группы также происходило в более короткий промежуток времени – на 8-й минуте – по сравнению с показателями контрольной группы – на 13-й минуте от окончания операции ($p < 0,05$). В основной группе пациенты были экстубированы в среднем на 9-й минуте, что на 4 мин раньше больных основной группы, у которых экстубацию выполняли на 13-й минуте ($p < 0,05$).

Таблица 3. Время появления клинических признаков восстановления после завершения анестезии у детей основной (А) и контрольной (Б) групп

Группа больных	Время появления клинических признаков восстановления, мин								
	Спонтанное дыхание	Адекватное дыхание	Защитные рефлексы	Двигательная активность	Целенаправленные движения	Открывание глаз	Экстубация	Речь неразборчивая	Речь разборчивая
А	3,0 ± 2,9	6,5 ± 5,8*	2,8 ± 2,1	4,4 ± 4,6*	10,7 ± 5,7	7,3 ± 6,6*	8,3 ± 6,4*	11,7 ± 6,5	13,1 ± 6,3
Б	5,0 ± 4,7	11,2 ± 6,2	6,7 ± 5,7	8,3 ± 6,5	14,3 ± 6,7	12,2 ± 5,8	12,3 ± 5,8	14,6 ± 5,4	18,9 ± 6,1

Примечание.

* – достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Полное пробуждение в основной группе, соответствующее оценке 6 баллов по признакам восстановления (шкала Steward), было в 4,4 % наблюдений уже на 5-й минуте (табл. 4). В контрольной группе этого не было отмечено ни у одного ребенка до 3 этапа исследования. К 20-й минуте полное пробуждение отмечалось у 82,6 % пациентов основной группы, а в группе сравнения только у 40 % детей. К 25-й минуте их количество практически уравнивалось.

Таблица 4. Соотношение относительного числа пациентов (в %) основной (А) и контрольной (Б) групп и количества баллов восстановления по шкале Steward на различных временных этапах после окончания операции

Балл по шкале Steward	Время после окончания операции, мин									
	5		10		15		20		25	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
0	21,7	30	4,4	10						
1	8,7	20	8,7	20		10				
2	8,7	30	4,4			10				
3	47,7	15	30,4	45	21,8	40		10		
4	4,4	5	17,4	15	8,7	10	8,7	20		5
5	4,4		21,7	10	21,8	15	8,7	30	4,4	5
6	4,4		13		74,7	15	82,6	40	95,6	90

Следует отметить, что время, прошедшее с момента окончания операции до появления клинических признаков восстановления, не имело выраженной зависимости от времени последнего введения препаратов анестезии. Корреляция была низкой, как в основной, так и в контрольной группах ($r < 0,44$).

О положительном влиянии реамберина на восстановление функции центральной нервной системы на этапе выведения из общей анестезии свидетельствовали данные BIS-индекса (табл. 5). Достоверных отличий между BIS-индексом основной и контрольной групп на 1 этапе не было. После введения реамберина в основной группе на всех последующих этапах отмечались достоверно значимые отличия от исходного значения ($p < 0,05$), а в контрольной группе эти различия становились достоверными лишь на 4 этапе.

**Таблица 5. Динамика BIS-индекса
у детей основной и контрольной групп
на этапе выведения из наркоза ($M \pm \delta$, $n = 16$)**

Группа больных	Этапы исследования				
	1	2	3	4	5
Основная	$61,6 \pm 3,8$	$64,1 \pm 3,2^*$	$69,3 \pm 5,8^*$	$71,8 \pm 7,8^*$	$75,1 \pm 6,9^*$
Контрольная	$61,7 \pm 6,8$	$63,8 \pm 8,0$	$65,2 \pm 9,1$	$68,0 \pm 7,6^*$	$78,3 \pm 3,6^*$

Примечание.

* – достоверное отличие от исходного значения ($p < 0,05$).

Анализируя динамику клинических признаков пробуждения у пациентов основной и контрольной групп, можно констатировать, что введение реамберина на этапе завершения оперативного вмешательства способствует сокращению времени восстановления после анестезии. Ускоренное пробуждение пациентов основной группы, возможно, связано с влиянием реамберина на метаболизм и элиминацию препаратов анестезии из организма. Увеличивая кровоток в органах и тканях, а также улучшая метаболические процессы в клетках, реамберин может способствовать ускорению метаболизма и элиминации анестетиков из организма. Наше предположение основано на известных свойствах инфузионного раствора "Реамберин 1,5 %" улучшать окислительно-восстановительные процессы в органах и тканях, а также активировать вторичные метаболические процессы, положительно влияющие на энергетический статус и на общий метаболизм организма. Тем самым реамберин может способствовать процессу биотрансформации препаратов анестезии и нормализации работы органов, участвующих в элиминации продуктов биodeградации.

Кроме того, можно предположить, что реамберин восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга, влияя на метаболизм нейронов, что и приводит к более активному восстановлению сознания. Анализ полученных данных показал невысокое, но достоверное различие показателей биоэлектрической активности мозга после введения реамберина и на первом этапе исследования. При этом нельзя исключить, что повышение уровня BIS-индекса могло быть обусловлено и быстрым снижением концентрации анестетиков, что отмечалось ранее другими исследователями.

Вывод

На этапе выведения из анестезии реамберин укорачивает период пробуждения пациентов, сокращает время восстановления двигательной активности и адекватного дыхания, ускоряет восстановление функций головного мозга.

Литература

1. Н. А. Шнайдер, Вести Новосибирского государственного университета, 2(3), 51-62 (2004).
2. C. Abdallah, R. Hannallah, K. Patel, J. Med. Eng. Technol, 35(7-8), 443-447 (2010).
3. B. Bissonnette, Pediatric anesthesia : basic principles, state of the art, future. Shelton, Conn.:People's Medical Pub. House-USA (2011).
4. S. G. Boynes, P. A. Moore, C L. Lewis, et al, Spec. Care Dentist., 30(1), 3-7 (2010).
5. S. Charuluxananan, S. Suraseranivongse, Y. Punjasawadwong, et al., J. Med. Assoc Thai., 90(11), 2359 - 2365 (2007).
6. L. H. Chen, X. Zhang, S. Q. Li, et al., Anesth Analg., 109(4), 1079-1084(2009).
7. J. M. Desmots, Ann Fr Anesth Reanim., 29(2), 174-176 (2010).
8. K. Furutani, M. Ohkuro, R. Komura, et al, Masui., 58(2), 183-186(2009).
9. D. Kern, O. Fourcade, J. X. Mazoit, et al., Paediatr Anaesth., 17(3), 249-254 (2007).
- 10.S. Malherbe, J. M. Ansermino, Anesth Analg., 111(6), 1566 (2010).
- 11.G. Mashour, Consciousness, awareness, and anesthesia, Cambridge University Press, New York (2010).
- 12.D. J. Steward, Can. Anaesth. Society., 22, 111(1975).

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
20.07.06 № 499
Ресстраційне 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 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

Флакони 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