

УДК 616-006

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «РЕАМБЕРИН» В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И. И. Спичак^{1,2}, П. В. Наумов¹, Д. К. Волосников²

¹ГБУЗ ЧОДКБ, г. Челябинск, Россия

²ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Россия

Ключевые слова: реамберин, детская онкология.

EXPERIENCE WITH THE DRUG «REAMBERIN» IN PEDIATRIC ONCOLOGY

I. I. Spichak^{1,2}, P. V. Naumov¹, D. K. Volosnikov²

¹SBHCl CRPCH, Chelyabinsk, Russia

²SUSMU, Chelyabinsk, Russia

Keywords: reamberin, pediatric oncology.

Актуальность. Метаболические функции у находящихся в критическом состоянии больных характеризуются выраженной активацией и глубокими расстройствами на всех уровнях, начиная с микросистем клеток и заканчивая макроорганизмом в целом [2]. Разнонаправленность этих нарушений и их совокупность все еще не до конца изучены, их сложно не только диагностировать и мониторировать, но и корректировать на практике.

У онкологических больных чаще отмечается отрицательный энергетический баланс, что является следствием пониженного потребления энергии при анорексии и/или гипофагии. Механизмом этого гиперметаболизма является резкое увеличение активности так называемого «цикла Кори»* и цикле аланина [9, 12, 16]. Цикл Кори получил название по первооткрывателю — его открыла чешская ученая, лауреат Нобелевской премии Тереза Кори.

При интенсивной мышечной работе, а также в условиях отсутствия или недостаточного числа митохондрий (например, в эритроцитах, мышцах, тканях при недостаточном снабжении кислородом) АТФ синтезируется за счет процесса превращений глюкозы в лактат. Лактат не может далее окисляться и накапливается. С током крови он поступает в печень, которая является основным местом скопления ферментов глюконеогенеза (синтеза глюкозы из углеводов соединений), здесь лактат идет на синтез глюкозы [8].

Обратная связь, подобная «циклу Кори», существует в цикле аланина, в котором также участвует пируват. Цикл аланина берет начало с протеолиза белков. Скелетные мышцы активно участвуют в метаболизме аминокислот — при голодании мышечные белки служат энергетическим резервом организма. Они гидролизуются до аминокислот, которые поступают в печень. Здесь углеродный скелет аминокислот

конвертируется в промежуточные продукты цитратного цикла, в том числе в ацетоацетил-коэнзима А и ацетил-коэнзима А. Эти амфиболические соединения окисляются в цикле трикарбоновых кислот или включаются в процесс глюконеогенеза [2, 3, 15].

При интенсивном анаэробном гликолизе рН мышечной клетки может понизиться настолько, что сокращение станет невозможным. Обычно этого не происходит благодаря быстрому выходу кислых метаболитов лактата и пирувата в кровь, которая также может оказаться закисленной. Такое состояние называется метаболический ацидоз [1].

Инфузионная терапия является важнейшим компонентом ведения больных, находящихся в критических состояниях. Основными задачами инфузионной терапии в практике МКС являются: коррекция объема и реологических свойств крови, биохимическая и коллоидно-осмотическая коррекция крови и тканевой жидкости, дезинтоксикация, введение лекарственных средств, парентеральное питание. Для решения этих задач используются различные инфузионные среды, которые, по основным физиологическим свойствам могут быть разделены на гемодинамические кровезаменители, дезинтоксикационные кровезаменители, препараты для парентерального питания, регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния; кровезаменители с функцией переноса кислорода, инфузионные антигипоксанты, комбинированные препараты [4, 5, 17].

В терапии критических состояний всегда следует помнить, что при анаэробном гликолизе образуются кислоты, которые, не принимая участие в последующем обмене, существуют в форме анионов. При комплексном лечении больных реанимационного профиля использование антиоксидантов является обоснованным, так как у них преобладает выраженная активация окислительных процессов с одновре-

менным угнетением антиоксидантной защиты. Однако следует учитывать, что в отделении реанимации и интенсивной терапии получают лечение пациенты с разнородной патологией, разной степенью тяжести основного синдрома и различным состоянием гомеостаза, следовательно, и патогенез повреждающего воздействия свободных радикалов на клетки и организм в целом будет иметь свои особенности. Поэтому, включать препараты с антиоксидантными свойствами в комплексную терапию необходимо с учетом этих особенностей, только в этом случае антиоксидантная терапия будет максимально эффективна [10, 14].

Представляет интерес применение в медицинской практике доступных антиоксидантов. К таким антиоксидантам можно отнести реамберин (меглюмина натрия сукцинат) — лекарственное дезинтоксикационное средство, оказывает антигипоксическое и антиоксидантное действие. Первый опыт клинического применения препарата подтвердил не только достоверность результатов доклинических испытаний препарата и обоснованность изначальных рекомендаций по его применению, но и, самое главное, выявил повышенный интерес к нему. Последнее привело к основополагающим доказательным многоцентровым научным исследованиям, что и определило основные направления по его применению, первоочередным из которых явилась медицина критических состояний, объектом изучения которой является изучение угрожающих жизни состояний [2, 6, 8, 11].

Среди средств инфузионной терапии 1,5 % раствор реамберина занимает особое место, так как он в силу своего состава и особенностей является полифункциональным с дезинтоксикационным свойством средством, регулирующим водно-солевое и кислотно-основное состояние. Главное же отличительное свойство препарата, обусловлено включением янтарной кислоты (субстратного антигипоксанта) в сбалансированный полиионный раствор, что определяет его основополагающие свойства как метаболического и энергетического корректора. С осторожностью препарат следует применять при алкалозе, противопоказаниями являются состояние после черепно-мозговой травмы, сопровождающееся отеком головного мозга, выраженные нарушения функции почек, беременность и период лактации, а также повышенная чувствительность к компонентам препарата [5, 7, 17].

Реамберин относится к субстратам энергетического обмена. В состав раствора для инфузий входят соль янтарной кислоты и микроэлементы (магния, калия, натрия хлориды). Инфузионная среда обладает антиоксидантным и антигипоксическим, энергопротективным эффектами, уменьшает продукцию свободных радикалов, утилизирует жирные кислоты и глюкозу в клетках, нормализует кислотно-щелоч-

ной баланс и газовый состав крови. Стандартная доза препарата составляет у взрослых до 800 мл в сутки (по 400 мл 2 раза), детям старше года препарат назначается из расчета 10 мл/кг массы тела, новорожденным и детям первого года жизни — 1 мл/кг массы тела. Препарат служит базовым раствором при применении других лекарственных средств. Показанием к использованию реамберина является его влияние на основные звенья патогенеза критических состояний, состоящие из трех основных патофизиологических процессов: гипоксии, интоксикации и иммуносупрессии. Реамберин широко используется в медицине критических состояний, независимо от этиологии их возникновения (кровопотеря, эндотоксикоз, гипоксия и пр.) [16].

У детей в возрасте 1–14 лет исследовали влияния реамберина на кислородный статус головного мозга в период выведения из наркоза. Установлено, что реамберин в дозе 2 мл/кг, вводимый дважды в конце операции, способствует увеличению окисленной фракции гемоглобина и цитохромоксидазы, регионарной сатурации тканей головного мозга кислородом, что свидетельствует о повышении потенциала активизации метаболизма в нейронах. Защита головного мозга от гипоксически-ишемического поражения при проведении общей анестезии и во время выведения из нее считается одной из наиболее трудных задач. При этом гипоксические состояния у детей наблюдаются более часто, чем у взрослых пациентов. Наблюдающиеся впоследствии неврологические расстройства занимают в статистике анестезиологических осложнений одно из лидирующих мест [7, 9, 10, 12, 15, 17].

Опубликованы результаты комплексного рандомизированного исследования у больных механической желтухой различного генеза и степени тяжести, в ходе которого выявлена и объективизирована роль свободнорадикальных процессов в развитии и течении заболевания уже на 1-е сутки заболевания. Дисбаланс выражен и затрагивает кислородную и липидную составляющую окислительного стресса, в наибольшей степени выражен у тяжелых пациентов, при опухолях, усиливаясь по мере отдаленности от дебюта появления желтухи и эндотоксикоза. Он предшествует клиническому появлению желтухи, имеет пролонгированный характер, сохраняется длительное время даже после нивелирования клинических симптомов желтухи. В этом исследовании подтверждена высокая эффективность применения антиоксидантной энергокорректирующей терапии реамберином в суточной дозе 400 мл на примере коррекции оксидантного стресса у больных механической желтухой опухолевого и неопухолевого генеза. Позитивное влияние антиоксидантной терапии сопровождалось улучшением лабораторных показателей, клинической картины и результатов лечения [1, 3].

Использование реамберина в составе инфузионно-трансфузионного обеспечения резекций печени ускоряет послеоперационную реабилитацию больных, уменьшает полипрагмазию (снижает потребность в наркотических анальгетиках, комбинированной антибиотикотерапии, количестве донорских гемотрансфузионных сред), расходы на медикаменты и общую медицинскую услугу, прежде всего в критический послеоперационный период [6–8].

Применение реамберина способствует быстрому купированию общеинфекционных симптомов, улучшает самочувствие, сокращает лихорадочный период заболевания. Динамика местного воспалительного процесса в кишечнике характеризуется сокращением длительности гемоколита у больных, получавших терапию реамберином, по сравнению с больными, получавшими глюкозо-солевые растворы [10, 13].

Описаны результаты лечения с реамберином 205 больных с абдоминальным сепсисом. Получены более быстрая и эффективная коррекция печеночной дисфункции и метаболического ацидоза, что привело к снижению общей летальности [2, 11].

Цель исследования. Изучить практический опыт применения реамберина, его влияние на гемодинамику, метаболический статус у детей со злокачественными новообразованиями в критическом состоянии.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 24 ребенка со злокачественными новообразованиями. Возраст пациентов был от 1 года до 17 лет, все они какое-то время находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии онкогематологического центра.

Детям старше года препарат «реамберин» назначался из расчета 10 мл/кг массы тела, новорожденным и детям первого года жизни — 1 мл/кг массы тела. Введение препарата осуществлялось в течение 5 суток.

Неинвазивный мониторинг гемодинамики проводился с помощью следящей аппаратуры (монитор Nihong). Оценивали АД, ЧСС, сердечный выброс (с помощью ультразвукового сканера). Начальные признаки кардиотоксичности оценивали с помощью проведения ЭКГ, ЭХО-КГ, проявления гепатотоксичности регистрировали по оценке АЛат, АСаТ, ГГТП, ЩФ, уровню билирубина, альбумина. Параметры кислотно-основного состояния из венозной крови определяли газоанализатором ABL-500. Оценивали pH крови, буферную емкость (BE), сатурацию венозной крови.

Результаты и обсуждение. Пациенты составили две условных группы по показаниям для лечения реамберином.

Одна часть, состоящая из 9 пациентов, находи-

лась в раннем послеоперационном периоде (6 пациентов нейрохирургического профиля, 3 пациента после удаления опухоли забрюшинного пространства, 1 пациент после оперативного вмешательства по поводу костного новообразования). Им реамберин применялся с целью защитить головной мозг от гипоксически-ишемического поражения во время выведения из общей анестезии.

Вторая часть была больше, ее составили 15 пациентов, у них имело место жизнеугрожающее состояние вследствие прогрессии опухолевого процесса и/или осложнений высокодозной противоопухолевой терапии. Эти пациенты получали реамберин с антиоксидантной, энергокорректирующей, целью, для эффективной коррекции метаболического ацидоза и эндотоксикоза.

В инотропной поддержке нуждалось 50 % пациентов, трансфузионная терапия проводилась у 75 % пациентов, парентеральное питание проводилось в 50 % случаях, в 21 % случаях полихимиотерапия проводилась в условиях ОРИТ.

Общее впечатление о препарате удовлетворило ожидания специалистов. Реамберин удовлетворительно переносится больными. Нежелательных явлений, вызванных реамберином, реакций и осложнений при его использовании как во время и так и после инфузии не отмечено.

У пациентов нейрохирургического профиля применение реамберина вызывало более быструю динамику активации сознания, чем при ретроспективной оценке у подобных больных, ранее находившихся в отделении и не получавших реамберин. Введение реамберина способствовало улучшению показателей обмена кислорода, центральной гемодинамики и функций центральной нервной системы. Это подтверждалось сравнительной оценкой когнитивных функций.

Применение препарата «Реамберин» привело к снижению выраженности клинических проявлений синдромов эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности, позволяя улучшить непосредственные результаты полихимиотерапии. У детей, которым вводился «Реамберин» отмечалось более ранняя, по сравнению с пациентами без введения «Реамберин», нормализация показателей кислотно-основного состояния организма. Введение реамберина сопровождалось умеренным диуретическим эффектом, после инфузии препарата усиливался темп диуреза, соответственно чему усиливался и дезинтоксикационный эффект. Мембраностабилизирующее действие антиоксиданта на клетки печени манифестировало достоверным и быстрым снижением АЛат, АСаТ (табл. 1).

Таблица 1

Эффективность дезинтоксикационной терапии с реамберином при лечении проявлений органной гепатотоксичности II–III степени после полихимиотерапии

Состав дезинтоксикационной терапии	Кол-во больных	↓ АЛат, АСаТ на 3-и сутки	↓ АЛат, АСаТ на 5-е сутки	Нормализация АЛат, АСаТ	Среднее кол-во введений гепатотропных препаратов
Глюкозо-солевые растворы (форсированный диурез) без «Реамберина»	15	на (20 ± 5) %	на (52 ± 6) %	на (10 ± 2) сут.	9 ± 3
Глюкозо-солевые растворы (форсированный диурез) с «Реамберином»	15	на (21 ± 9) %	на (39 ± 9) %	на (14 ± 3) сут.	18 ± 6

Таким образом, применение «Реамберина» для лечения такого серьезного осложнения полихимиотерапии, как цитостатический гепатит, позволяет сократить длительность лечения на 1/3, а количество введений гепатотропных препаратов — в 2 раза. Это можно отметить как наиболее яркий пример клинической и экономической эффективности препарата. Последнее умозаключение вытекает из сравнения стоимости «Реамберина» и современных гепатотропных препаратов (адеметионин, гепа-мерц, эссенциале).

При исследовании ЭКГ у детей, которым вводился «Реамберин», признаки метаболического изменения стенки миокарда отмечались гораздо реже, чем у детей, не получавших его. При проведении ЭХО-КГ сердечный выброс существенно не изменялся.

Небольшая выборка и пестрота клинической картины у пациентов, которым вводился «Реамберин» не позволили сделать статистическую обработку, но по сравнению с аналогичными пациентами, лечившимися без реамберина в предыдущие годы, отмечено сокращение на 1–2 дня количества койко-дней, проведенных в реанимации.

Заключение. Таким образом, «Реамберин» может быть использован при критических состояниях у детей со злокачественными новообразованиями в качестве эффективного антигипоксического и дезинтоксикационного средства, поскольку в лечении таких пациентов помимо эффективной респираторной и инфузионной поддержки все большее место занимает метаболическая коррекция. Вероятно, использование «Реамберин» позволит повысить интенсивность и тайминг полихимиотерапии у детей со злокачественными новообразованиями, что должно сказаться и на конечном результате программного лечения.

Препарат, действительно обладающий антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, позволяющими воздействовать на основные патогенетические механизмы гипоксических и метаболических

нарушений, весьма актуален с позиции профилактики и коррекции гипоксических и метаболических нарушений функций в центральной нервной системе у детей во время общей анестезии и на этапе завершения анестезиологического пособия.

Литература

1. Виноградова, Т. И. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксоло, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) / Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных, А. Л. Коваленко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — № 1. — С. 13–17.
2. Зеленый, И. И. Оценка эффективности реамберина в коррекции синдрома эндогенной интоксикации у больных флегмонозной и гангренозной формами рожи на фоне сахарного диабета при их хирургическом лечении / И. И. Зеленый, В. М. Фролов, Н. А. Пересадин / Хирургия. — 2011. — № 11. — С. 82–86.
3. Исаков, В. А. Клиническая эффективность реамберина в терапии гриппа / В. А. Исаков, В. В. Туркин, И. В. Каболова, Л. П. Водейко // Терапевтический архив. — 2010. — № 11. — С. 19–22.
4. Исаков, В. А. Реамберин — средство патогенетической терапии острых и хронических вирусных поражений печени / В. А. Исаков, В. Г. Радченко, А. А. Шульдяков [и др.] // Клиническая медицина. — 2010. — № 4. — С. 68–71.
5. Клигуненко, Е. Н. Нейропротекторная терапия при декомпенсированном сахарном диабете I типа / Е. Н. Клигуненко, В. А. Сединкин // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 12. — С. 15–18.
6. Лазарев, В. В. Кислородный статус головного мозга у детей при инфузии реамберина на этапе выведения из анестезии / В. В. Лазарев, И. А. Хелимская, Л. Е. Цыпин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — № 2. — С. 38–41.

7. Лазарев, В. В. Применение реамберина для ранней активизации после анестезии у детей / В. В. Лазарев, Л. Е. Цыпин, В. А. Михельсон, И. А. Хелимская // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 6. — С. 10–13.
8. Ливанов, Г. А. Коррекция гипоксии тканей реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами / Г. А. Ливанов, Г. В. Шестова, Б. В. Батоцыренов [и др.] // Клиническая медицина. — 2010. — № 5. — С. 55–58.
9. Ливанов, Г. А. Механизм нейропротекторного эффекта метаболического антигипоксанта реамберина у больных с токсикогипоксической энцефалопатией / Г. А. Ливанов, В. Г. Базарова, Б. В. Батоцыренов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — № 1. — С. 34–38.
10. Михайлова, Е. В. Эффективность препарата реамберин при лечении тяжелых форм острой кишечной инфекции у детей / Е. В. Михайлова, С. А. Каральский, А. П. Кошкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 11. — С. 33–35.
11. Орлов, Ю. П. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью реамберин в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости / Ю. П. Орлов, В. Н. Лукач, С. И. Филиппов [и др.] // Хирургия. — 2012. — № 2. — С. 64–69.
12. Плоскирева, А. А. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов, С. Н. Жучкова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2012. — № 1. — С. 50–55.
13. Родина, О. П. Изучение противоязвенной эффективности реамберина на фоне действия стрессового ulcerогенного фактора / О. П. Родина, И. Я. Моисеева // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — № 7–8. — С. 27–29.
14. Сидоренко, Г. И. Фармакологическая защита миокарда реамберином при коронарном шунтировании у пациентов с постинфарктной стенокардией / Г. И. Сидоренко, Л. Г. Гелис, Е. А. Медведева [и др.] // Терапевтический архив. — 2011. — № 9. — С. 35–40.
15. Фуфаев, Е. Е. Детоксикационная и антиоксидантная активность реамберина в комплексном лечении острых инфекционных деструкции легких / Е. Е. Фуфаев, А. Н. Тулупов // Хирургия. — 2012. — № 4. — С. 43–47.
16. Черенков, В. Г. Применение реамберина для снижения опухолевой интоксикации при циторедуктивной полихимиотерапии рака яичников III–IV стадии / В. Г. Черенков, А. Б. Петров, А. А. Шпенкова, Т. М. Васильева // Вопросы онкологии. — 2012. — № 1. — С. 110–114.
17. Шилов, В. В. Использование реамберина в коррекции острой церебральной недостаточности у больных с острыми отравлениями нейротропными веществами / В. В. Шилов, Б. В. Батоцыренов, М. В. Александров [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2011. — № 10. — С. 36–39.