

сеанса ГБО, так и для прогнозирования результатов лечения данным методом;

– использование данных об экскреции катехоламинов с мочой при построении решающих правил дискриминантного анализа позволяет с высокой точностью определять частоту и оптимальные сроки проведения повторных курсов ГБО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.Н., Чугунов В.С. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. – М., 1998.
2. Галенок В.А., Диккер В.Е. Гипоксия и углеводный обмен. – Новосибирск, 1985. – 192 с.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Неспецифические адаптационные реакции организма. – Ростов н/Д, 1979.
4. Головкин П.И., Зайцев В.С., Лотовин А.П. // Сов. мед. – 1982. – № 12. – С. 70-75.
5. Дедов И.И., Абусуев С.А., Муслимова З.З., Древаль А.В. // Пробл. эндокр. – 1994. – № 2. – С. 25-28.
6. Древаль Т.П. Влияние гипербарической оксигенации на остаточную секрецию инсулина и гормонально-метаболические нарушения у больных инсулинозависимым диабетом/ Автореф. канд. дисс. – М., 1989. – 21 с.
7. Киселев С.О. // Гипербарич. физиол. мед. – 1998. – № 2. – С. 3-14.
8. Киселев С.О., Агеенко В.П. // Современные достижения анестезиологии и реаниматологии. – Л., 1988.
9. Киселев С.О., Агеенко В.П., Руденко М.В. // Современные тенденции развития медицинского приборостроения. – М., 1986.
10. Киселев С.О., Агеенко В.П., Торгов Ю.П. и соавт. // Анестезиол. реаниматол. – 1986. – № 4.
11. Коган А.Х., Лосев Н.И., Демуров Е.А. // III Симпозиум по гипербарической оксигенации. Тез. докл. – М., 1985. – С. 155.
12. Леонов А.Н. Гипероксия. // Бюлл. гипербарической биологии и медицины. Т.1. – №1-4; Т.2. – № 1-4. – Воронеж, 1994.
13. Лобов М.А. Гипербарическая оксигенация при неврологических заболеваниях, проявляющихся преимущественно двигательными нарушениями (диагностические, лечебные и саногенетические аспекты) / Автореф. докт. дисс. – М., 1994.
14. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988.
15. Меньшиков В.В. Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. Ч.2. – М., 1974.
16. Grin P.S., Gottlieb W., Boddie A. et al. // JAMA. – 1990. – V. 264. – № 14. – P. 1811.
17. Tabrah F.L., Tanner R., Vega R. et al. // Hawaii. Med. J. – 1994. – V. 53, № 4. – P. 112-115, 119.
18. Tremellen K.P., Williamson J.A., Frewin D.B et al. // Clin. Auton. Res. – 1993. – V. 3, № 2. – P. 91-93.

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ НОВОГО НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩЕГО МИОРЕЛАКСАНТА НИМБЕКС ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ ПРАВИЛАМ

В.М. Мизиков, М.В. Руденко, И.И. Верещагина, А.Е. Мохов
МОНИКИ

Настоящее исследование выполнялось по поручению Фармакологического комитета МЗ РФ в рамках регистрационных клинических испытаний. Исследование нового миорелаксанта **нимбекс** ("Glaxo Wellcome", Великобритания) проводилось по предложенным компа-

нией международным правилам – протоколу GCP (Good Clinical Practice – Добросовестная клиническая практика), широко распространенному в развитых странах стандарту клинических испытаний новых фармпрепаратов. Правила GCP в большинстве стран Западной Европы и Америки легли в основу национальных законодательств о лекарствах, так как зачастую проводимые в прошлом клинические испытания новых лекарственных средств были некорректно спланированы в научном плане и не всегда проходили с соблюдением морально-этических норм. Защита прав субъектов испытания базируется на принципах Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (последняя редакция 1989 года), наблюдении за исследованием со стороны этических комитетов и *информированном согласии* каждого пациента – субъекта исследования. Гарантия достоверности получаемых данных строится на разделении обязанностей сторон клинического испытания, работе в строгом соответствии с заранее разработанным протоколом и системе контроля качества, включающей в себя мониторинг клинических испытаний, аудит и инспекцию.

Основные принципы GCP включают: защиту прав субъектов исследования; ведение Протокола и Индивидуальной регистрационной карты; регистрацию возникающих нежелательных явлений; мониторинг исследования; статистический анализ.

Мониторинг клинического испытания нимбекса и статистический анализ данных осуществлялся научно-исследовательской организацией “ИннФарм” (Смоленск), специализирующейся на планировании, подготовке и проведении клинических исследований новых фармпрепаратов. При планировании и подготовке данного исследования были использованы следующие подходы, характерные для контролируемых исследований: проспективный характер (определение цели до начала исследования); следование принципам GCP; контроль со стороны мониторирующей группы отдела контроля / гарантии качества.

Нимбекс® (цисатракуриум бесилат) – новый недеполяризующий бензилизохинолиновый мышечный релаксант средней продолжительности действия. Являясь очищенным стереоизомером атракуриума, нимбекс был избран для клинической апробации вследствие его высокой активности как средство, вызывающее блокаду нервно-мышечной проводимости, а также обладающее значительно сниженной способностью вызывать высвобождение гистамина [7]. Он сочетает в себе преимущества атракуриума и векурониума, а именно органонезависимую элиминацию (неферментативный гидролиз элиминацией Хофманна), которая сопровождается предсказуемым восстановлением нервно-мышечной проводимости и гемодинамической стабильностью [5,6,7]. Эти свойства делают нимбекс пригодным для использования у широкого круга больных, включая пациентов групп высокого риска, таких, как пожилые люди [8], дети [3], страдающие почечной, печеночной недостаточностью [2], пациенты, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также больных в палатах интенсивной терапии [1].

Были изучены клинические, нейрофизиологические и гемодинамические эффекты нимбекса при операциях на органах брюшной полости. В задачу исследования включали оценку: глубины и продолжительности нейромышечного блока после первичной дозы нимбекса, условий для интубации трахеи, продолжительности глубокого нейромышечного блока в зависимости от типа общей анестезии (с использованием галотана и без него), гемодинамических эффектов нимбекса, параметров восстановления нейромышечной проводимости в конце операции, безопасности нимбекса.

В исследование были включены 22 пациента (13 женщин и 9 мужчин) II-III класса ASA (по классификации степени анестезиологического риска). Средний возраст больных составил $42,1 \pm 8,9$ года. Дооперационный подбор пациентов строился на соблюдении обусловленных Протоколом критериев включения и исключения (демографических, клинических и лабораторных). Всем больным было выполнено плановое оперативное вмешательство на органах брюшной полости.

Протоколом было предусмотрено исследование эффективности нимбекса на фоне двух типов комбинированной общей анестезии: анестезии наркотическими анальгетиками / N_2O/O_2 и галотаном / N_2O/O_2 . Дозы нимбекса зависели от типа анестезии и были определены заранее, рандомизированно. Информация о способе введения препарата для каждого пациента хранилась в запечатанном конверте и становилась известна исследователю только в день операции. Начальная доза нимбекса для всех больных была одинакова и составляла 0,15 мг/кг, поддерживающая доза зависела от типа анестезии (в группе с галотаном – 0,024 мг/кг, без галотана – 0,03 мг/кг).

Интраоперационная оценка нейромышечной функции постоянно контролировалась с помощью прибора TOF-Guard ("Organon Teknika", Бельгия) путем измерения электромиографических ответов приводящей мышцы большого пальца руки на четыре раздражения супрамаксимальной силы локтевого нерва через поверхностные электроды. Измерялся ответ на первое из четырех раздражений в процентах от исходного уровня (T_1) и соотношение величины последнего и первого ответов в процентах (T_4/T_1 или TOF). Глубоким нейромышечный блок считался при значении $T_1 \leq 10\%$. Восстановление нейромышечной функции оценивали как по показаниям TOF-Guard, так и по клиническим критериям.

Гемодинамический мониторинг осуществлялся с помощью прибора Critikon ("Johnson & Johnson", США) и включал неинвазивную регистрацию артериального давления и частоты сердечных сокращений с периодичностью один раз в 3 минуты. Контроль дыхания проводили с помощью газоанализатора Capnomac Ultima ("Datex", Финляндия).

Для оценки безопасности и переносимости нимбекса отмечали и регистрировали все неблагоприятные явления в ходе и после операции (в течение 24 часов). Неблагоприятным явлением считалось любое нежелательное изменение в общем состоянии пациента, возникшее во время проведения исследования.

Полученные результаты обработаны статистически.

Введение первичной дозы нимбекса (0,15 мг/кг) обеспечивало полную или почти полную блокаду нейромышечной проводимости у всех пациентов. Время от окончания первичного болюса до возникновения максимального нейромышечного блока (НМБ) для всех пациентов составило $5,6 \pm 3,2$ мин. При этом, значимых различий этого показателя в зависимости от типа поддержания общей анестезии не отмечено. Нимбекс в рекомендуемой индукционной дозе через 2,5-3 мин после окончания введения обеспечивал отличные и хорошие условия интубации трахеи в подавляющем большинстве случаев (95,5%), см. рис.1.

Продолжительность глубокого НМБ (время до $\approx 10\%$ восстановления T_1) после введения первичного болюса для всех пациентов составила $45,2 \pm 12,2$ мин. Причем, в группе пациентов на фоне анестезии галотан / N_2O/O_2 отмечали некоторое, хотя статистически и недостоверное, увеличение продолжительности глубокого НМБ в сравнении с группой пациентов, получавших анестезию наркотическими анальгетиками / N_2O/O_2 .

В период поддержания анестезии продолжительность глубокого НМБ после введения поддерживающих болюсных доз нимбекса для всех пациентов составила $11,5 \pm 7,5$ мин. Признаков кумулирования при болюсном введении нимбекса в период поддержания анестезии и нейромышечной блокады отмечено не было.

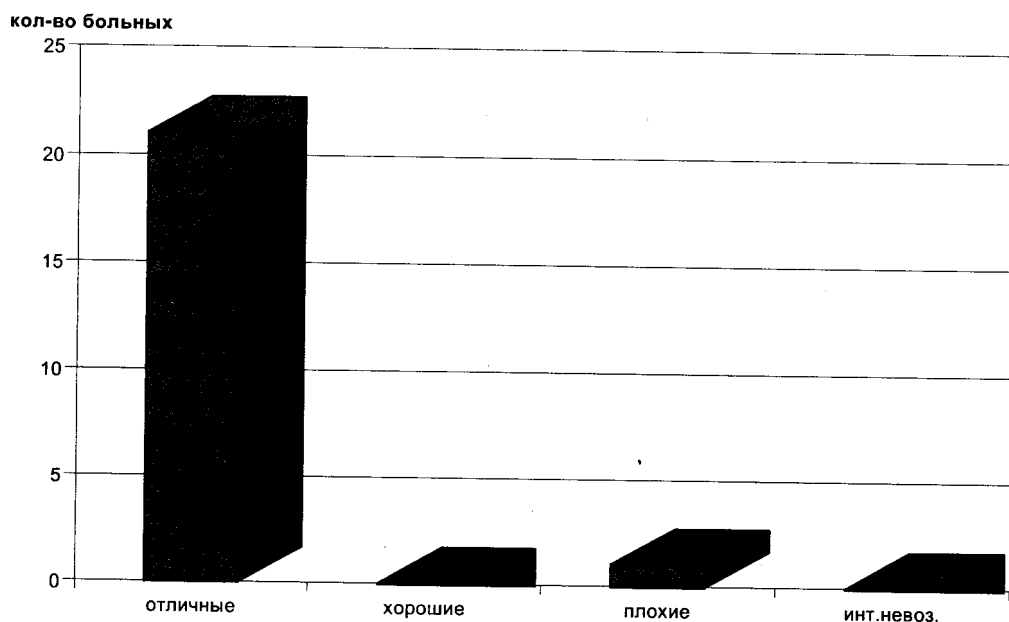


Рис.1. Условия интубации трахеи при применении нимбекса.

Восстановление нейромышечной проводимости после последнего введения нимбекса проходило без применения антихолинэстеразных препаратов. Скорость спонтанного восстановления нейромышечной функции (время до $\approx 10\%$ восстановления T_1) для всех пациентов составила $24,6 \pm 13,0$ минут (рис 2). При этом не было отмечено стати-

стически достоверных различий этого параметра между группами с различными типами анестезии.

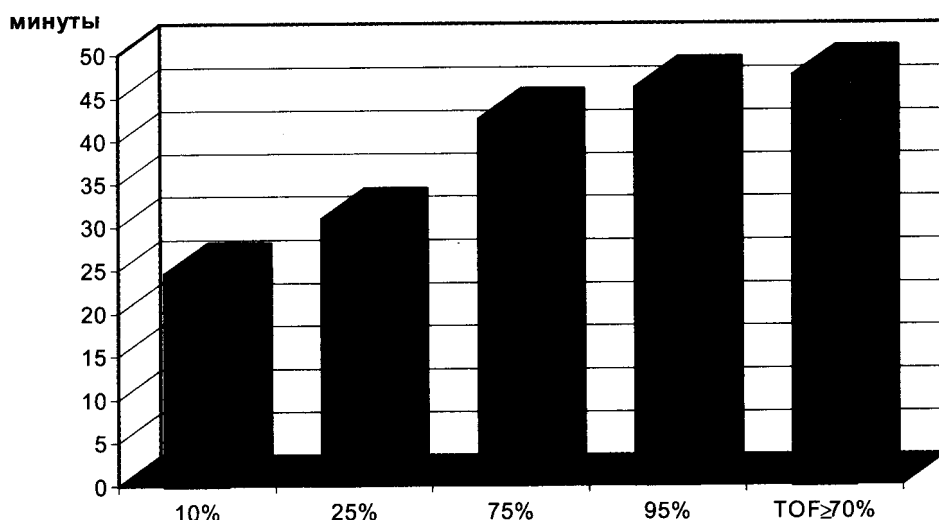


Рис. 2. Скорость спонтанного восстановления нейромышечной проводимости.

И хотя сравнительный анализ параметров восстановления нейромышечной функции при введении поддерживающих доз нимбекса не выявил статистических различий между группами с различными типами анестезии, однако, учитывая, что в группе с использованием галотана поддерживающие дозы нимбекса были по протоколу на 20% меньше, чем в группе без галотана, можно сделать заключение о влиянии галотана на усиление эффекта нимбекса и рекомендовать использование нимбекса в условиях общей анестезии галогенсодержащим анестетиком галотаном в уменьшенных поддерживающих дозах (0,024 мг/кг).

Оценка течения общей анестезии с использованием нимбекса по клиническим и лабораторным критериям показала отсутствие у него сколько-нибудь заметного влияния на гемодинамику и другие исследуемые параметры. Восстановление нейромышечной функции протекало спонтанно без использования антихолинэстеразных препаратов. Клинические признаки восстановления для всех пациентов представлены в таблице.

В ходе исследования не было отмечено ни одного случая серьезных нежелательных явлений или побочных неблагоприятных эффектов, связанных с применением нимбекса. Переносимость нимбекса пациентами была хорошей.

Качество миоплегии при применении нимбекса в процессе абдоминальных хирургических вмешательств по оценке оперирующих хирургов в 95,5% случаев было расценено как "отличное" и "хорошее" и только у одного пациента как "удовлетворительное".

Клинические признаки восстановления нейромышечной функции (в минутах)

Функции	n	mean	std	max	median	min
Экстубация	21	53,8	17,4	105	48	33
Открытие глаз	22	40,8	14,5	78	35,5	24
Возможность приподнять голову	21	56	41,1	221	42	29
Способность повторить дату рождения	21	54,5	17,3	106	48	35
Готовность к выведению из операционной	22	57,9	16,2	107	54	36

Проведенное открытое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности нимбекса (цисатракуриум бесилата) во время планового хирургического вмешательства у пациентов 2-3-го класса по ASA на фоне анестезии наркотическими анальгетиками / N_2O/O_2 или галотаном / N_2O/O_2 показало, что нимбекс является эффективным миорелаксантом средней продолжительности действия. При назначении нимбекса необходимо учитывать факт усиления его миорелаксирующего эффекта галогенсодержащим анестетиком галотаном, в связи с чем рекомендуется использование нимбекса в условиях общей анестезии галотаном в уменьшенных поддерживающих дозах (0,024 мг/кг). Препарат обладает предсказуемым и управляемым действием, удобен для применения, в связи с чем может быть рекомендован для использования в широкой клинической практике как эффективный и безопасный миорелаксант.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bion J., Prielepp R., Bihari D// Current Opinion in Anaesthesiology. – 1996, V. 9. – Suppl. 1. – P. 8.
2. Hunter J., Wolf A. // Current Opinion in Anaesthesiology. – 1996, V. 9. – Suppl. 1. – P. 7.
3. Meretoja O. // Current Opinion in Anaesthesiology. – 1996, V. 9. – Suppl. 1. – P. 4.
4. Savarese J., Deriaz H., Mallinghoff H. et al. // Current Opinion in Anaesthesiology. – 1996, V. 9. – Suppl. 1. – P. 3.
5. Savarese J., Viby-Mogensen J., Reich D., Aken H // Current Opinion in Anaesthesiology. – 1996, V. 9. – Suppl. 1. – P. 6
6. Schmith V., Phillips L., Kisor D., Weatherley B. // Current Opinion in Anaesthesiology. – 1996, V. 9. – Suppl. 1. – P. 2.
7. Wastila W., Maehr R., LaMunion G. et al. // Current Opinion in Anaesthesiology. – 1996, V. 9. – Suppl. 1. – P. 1.
8. Wright P., Orstein E. // Current Opinion in Anaesthesiology. – 1996, V. 9. – Suppl. 1. – P. 5.