

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГУ ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
В.В. Афанасьев
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ РЕАМБЕРИНА
(ОЧЕРК)
Пособие для врачей
Санкт-Петербург 2005**

ББК 52.81 А 94

Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): Пособие для врачей. - СПб., 2005. - 44 с.

ISBN 5-94542-149-9

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор В.Е. Марусанов;

доктор медицинских наук, профессор М.Я. Малахова.

Пособие написано в форме очерка, в котором представлены основные показания к применению реамберина в медицине критических состояний. Оригинальная форма изложения позволила автору рассмотреть не только механизмы действия реамберина, но и его системные эффекты, описанные в традиционной манере изложения, а также основные комбинации реамберина с препаратами других фармакологических групп.

Отличительной особенностью является анализ фармакологических комбинаций при применении реамберина с препаратами других фармакологических групп, выполненный на примере конкретных клинических ситуаций, что является весьма полезным в качестве образца подходов к рациональной фармакотерапии.

Настоящее пособие ориентировано на широкий круг врачей, студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и аспирантов.

Рекомендовано к печати Ученым Советом Института Токсикологии МЗ и СО РФ 28.12.04.

Изготовлено ООО «Тактик-Студио».

Подписано в печать 18.03.2005.

Формат 60x88'/6. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 2,75.

Тираж 7000 экз.

Тираж 7000 экз. Заказ 749.

В.В. Афанасьев
НТФФ «Полисан»
«Тактик-Студио» -
дизайн, оформление

Оглавление

Список сокращений	4
1. Введение	5

2. Механизм действия реамберина.....	13
3. Основные показания к назначению.....	17
4. Особенности применения реамберина при критических состояниях.....	18
5. Сочетание реамберина с препаратами других фармакологических групп.....	29
6. Перспективы применения реамберина в медицинской практике.....	39
7. Список литературы	40

Список сокращений

ААС алкогольный абстинентный синдром
 АД артериальное давление
 А-КоА ацетил- коэнзим А
 АнГ анаэробный гликолиз
 АОС антиоксидантные системы (организма)
 АцХ ацетилхолин
 АГ аэробный гликолиз
 БСЛР базовая сердечно-легочная реанимация
 ГАМК гамма-аминомасляная кислота
 ЖК жирные кислоты
 ИВЛ искусственная вентиляция легких
 ИВЛ с ПДКВ искусственная вентиляция легких с положительным давлением на конце выдоха
 МК молочная кислота
 НМДА НМДА-рецепторы
 ПВК пировиноградная кислота
 ПОЛ перекисное окисление липидов
 пон полиорганная недостаточность
 ССД средняя стандартная доза
 СИ скорость инфузии
 ФУО функциональные системы организма
 хнк хроническая недостаточность кровообращения
 цАМФ циклический аденозинмонофосфат
 цГТФ циклический гуанозинмонофосфат
 цтк цикл трикарбоновых кислот
 як янтарная кислота

1. Введение

1.1. Основные источники энергии, необходимые для работы функциональных систем организма человека

При нормальном обеспечении кислородом все три типа питательных веществ, используемых в клинической практике, проходят ряд метаболических превращений, в ходе которых образуется энергия, необходимая для работы функциональных систем (ФУС) организма больного. Из глюкозы образуется пировиноградная кислота (ПВК), высвобождаются окислительные эквиваленты (НАДН), которые переносятся в матрикс митохондрий и далее включаются в

цикл трикарбоновых кислот (ЦТК, или цикл Кребса/цКребса).

Таким образом, экзогенно вводимая глюкоза становится участником ЦТК. Аминокислоты непосредственно участвуют в реакциях цКребса. При их окислении генерируются восстановительные эквиваленты (НАД⁺), которые переносятся дыхательной цепью на кислород. Энергия, высвобождаемая при этих реакциях, используется для синтеза АТФ. Жирные кислоты (ЖК) поступают в кровь, и в виде ацилкарнитина они также поступают в матрикс митохондрий, где подвергаются (β-окислению с образованием Ацетил-КоА и далее также «вливаются» в ЦТК.

Таким образом, основные реакции биотрансформации питательных веществ, при которых образуется энергия, замыкаются на цКребса или аэробном гликолизе (АЭ).

АЭ тесно связан с окислительным фосфорилированием. Вместе они определяют выход 38 молей АТФ на 1 г глюкозы. В ходе этих двух процессов некоторые из их реакций обеспечивают регенерацию НАД⁺. Окислительное фосфорилирование - самый эффективный способ синтеза АТФ, в результате которого компоненты дыхательной цепи катализируют перенос электронов от НАДН (или восстановленного убихинона/QH₂) на молекулярный кислород. При этом образуется энергия для синтеза АТФ (всего образуется до 60 % от общего количества энергии клетки). Это постоянно действующий и наиболее эффективный путь энергообразования в клетках всех типов, так как в нем наряду с глюкозой, могут быть использованы не только жирные кислоты, но и кетоновые тела. Подчеркнем, что при снижении рО₂ арт до 90 мм. рт. ст., скорость аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования существенно снижается. Клиническим эквивалентом этого снижения являются слабость, «разбитость», «плохое самочувствие» в целом.

Таким образом, для успешного синтеза энергии необходимы редокс-пара НАДН/НАД⁺ и достаточные концентрации субстратов, участников гликолиза и ЦТК.

На всех уровнях регуляции гомеостаза существуют системы надежности, предназначенные для восполнения утраченных при болезни функций. В метаболических путях такими системами могут быть альтернативные источники получения энергии, такие как:

- анаэробный гликолиз (АнГ) - определяет выход 2 молей АТФ на 1 г глюкозы,

- процесс образования фосфорилированных углеводов, которые превращаются в ПВК. Без существенных последствий для организма АнГ может покрывать кратковременные энергетические нагрузки, даже субмаксимальные (например, у спортсменов, космонавтов, лиц, выполняющих экстремальные задачи, и т. д.). Однако отмечено, что даже при кратковременной экспозиции нагрузкой впоследствии требуется метаболическая адаптация (Афанасьев В.В., 1999). При заболеваниях, тем более при критических состояниях, АнГ не обеспечивает расхода энергии и развивается с накоплением кислот (ПВК переходит в МК). В результате этого возникает недостаточность функциональных систем, в т. ч. не связанных

напрямую с пораженной системой или органом;

- субстратное фосфорилирование (перенос неорганического фосфора на АДФ и образование АТФ в ходе метаболического цикла или «субстратной цепи»). К сожалению, одна из таких реакций - образование ГТФ локализована в ЦТК (переход сукцинат-КоА

6

в сукцинат¹), две другие связаны с образованием АТФ при гликолизе (гидролиз 1,3-дифосфоглицерата и образование ПВК²). Эти реакции способны некоторое время поддерживать жизнедеятельность организма в отсутствие окислительного фосфорилирования;

- гексозомонофосфатный путь окисления глюкозы (или «пентоз-ный шунт») необходим для ресинтеза жирных кислот и предшественников нуклеотидов. Этот метаболический путь - поставщик НАДФН и рибозо-5-фосфата. Однако глюкоза в этом цикле окисляется в небольшом количестве (от 5 до 8 %) (Siegel, 1994) и для этого необходим ряд условий, которые отсутствуют при гипоксии (см. раздел 1.2). Отметим, что продукты восстановительной части пентозного пути (глицеральдегид-3-фосфат и фруктозо-6-фосфат) способны включаться в гликолиз и далее в ЦТК. При этом образуется 12 молей НАДФН+ и около 150 молей АТФ;

- гидролиз креатинфосфата - очень быстрый и кратковременный путь получения энергии. В головном мозге концентрация креатинфосфата превосходит концентрацию АТФ, однако киназа деградации креатинфосфата чрезвычайно чувствительна к гипоксии и расход креатинфосфатного резерва осуществляется в течение нескольких минут после снижения концентрации кислорода в крови (Clarck, 1994);

- образование инозинмонофосфата в результате конверсии АДФ в АТФ и АМФ, катализируемое аденилатциклазой. Образует незначительное количество энергии;

- окисление жирных кислот (ЖК), или (3-окисление, - происходит в митохондриях, однако для успешного (3-окисления также необходим ряд условий: низкая концентрация ПВК и высокое содержание НАД+.

¹ Ее подробное изучение было связано с проблемой поиска психоэнергизаторов.

² Изучение этих реакций было связано с проблемой поиска противошоковых средств, предназначенных для профилактики необратимых изменений на догоспитальном этапе.

7

Таким образом, основным источником образования энергии и свободных аминокислот является ЦТК. Главным и быстро мобилизуемым исходным субстратом служит глюкоза. Ее метаболизм покрывает основной обмен и обеспечивает жизнедеятельность организма. Главным регуляторным механизмом ЦТК и, отчасти, окислительного фосфорилирования является кругооборот окислительно-восстановительных эквивалентов, которые обозначают отношением НАДН/НАД+.

1.2. Роль гипоксии в развитии критических состояний

Гипоксия, в различных формах и степенях своего проявления, является одним из базисных состояний, возникающих при заболеваниях человека.

Биохимическим эквивалентом гипоксии считают изменение концентрации субстратов в основных метаболических путях клеток и снижение энергопродукции в них, в результате чего возникают нарушения фосфорилирующих процессов и химических синтезов в клетках в целом. Интенсивность этих нарушений может быть различной и определяется характером заболевания, однако общим механизмом энергодефицитных состояний является недостаточность акцепторов электронов дыхательной цепи, из-за чего НАДН и QH₂ (убихинон, или коэнзим Q) не могут окисляться повторно. Это ключевая биохимическая «поломка», которая приводит к замедлению не только митохондриального синтеза АТФ, но и к расстройству всего обмена веществ в митохондриях, в т.ч. к невозможности окисления жиров в их матриксе. Представленное положение является очень важным, оно отчасти объясняет, почему при введении тяжелым больным глюкозы, аминокислотных смесей, жировых эмульсий лечебный эффект от их действия часто невыражен или полностью отсутствует.

Главная причина этого явления - высокая концентрация НАДН.

Гипоксия снижает скорость окисления глюкозы, жиров и аминокислот и приводит к снижению синтеза АТФ

8

Последствия этого процесса очень велики: в результате накопления НАДН блокируются ЦТК, активность пируватдегидрогеназы, скорость (3-окисления и работа транспортных систем (особенно «малатного челнока», активность которого целиком зависит от уровня НАД⁺).

Таким образом, энергия от биотрансформации аминокислот не может быть получена, единственным ее источником становится АНГ. Гликолиз должен осуществляться любой ценой, иначе клетки погибнут. Это означает, что обязательным условием метаболизма глюкозы является окисление НАД⁺, которое может быть осуществлено только за счет перехода ПВК в МК.

Любой тип гипоксии сопровождается ацидозом

Еще раз отметим, что различные заболевания сопровождаются различной степенью гипоксического повреждения, от быстрого развития критического состояния (например, при «глубоких» ишемических инсультах, обширных инфарктах, тяжелой кровопотере и т.д.) до медленно текущих и длительно формирующихся дегенеративно-дистрофических и апоптозных процессов (например, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, ХНК и т. д.)³.

Различные ткани обладают различной чувствительностью к недостатку кислорода и питательных веществ. В первую очередь от гипоксии страдают те из них, которые осуществляют регуляторные функции либо являются ключевым звеном ФУС (например, легкие, миокард и т. д.) Это обусловлено особенностями генетического контроля их биохимических реакций. Чем больше мРНК содержит клеточный кластер, тем более разнообразными будут биохимические ответы клеток, тканей, систем на гипоксию⁴. Это обстоятельство легло в основу современного

³ Последнее обстоятельство обуславливает применение антигипоксантов не только для лечения острой патологии, но и для использования в фармакотерапии хронических

дегенеративных заболеваний человека.

⁴ Например, в нейронах головного мозга содержится более 20 000 мРНК, это значит, что одновременно в ответной реакции клеток будут задействованы более 20 000 белков, каждый из которых потенциальный источник патохимического гипоксического каскада (Kendall et al., 1994).

9

представления о повреждающем (патохимическом) действии гипоксии и ишемии на органы и ткани.

Гипоксия и связанная с ней ишемия тканей вызывают развитие патохимических реакций, действие которых осуществляется по каскадному принципу

Органы жизнеобеспечения, такие как головной мозг, миокард, кишечник и др., являются наиболее чувствительными даже к легким степеням дефицита энергии.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении биохимических и молекулярных процессов, возникающих в клетках в условиях гипоксии, клинически эффективных антигипоксантов совсем не много. Это связано с тем, что многие «участки» метаболических переходов, возникающие при гипоксии в организме человека, изучены не до конца. Не полностью расшифрованы патохимические процессы, образующиеся при сопутствующей гипоксии ишемии тканей. Дополнительные трудности для понимания практикующих врачей представляет объем информации о новых эндогенных лигандах, белках-рецепторах и других регуляторах жизнедеятельности клеточных систем организма человека. Поэтому особенности действия новых лекарственных средств, особенно при применении в сочетании с известными препаратами, познаются только на практике.

На сегодня ясно одно:

- гипоксия и связанная с ней ишемия тканей блокируют образование энергии в метаболических путях;
- гипоксия сопровождается ацидозом и внутриклеточным отеком;
- гипоксия и связанная с ней ишемия тканей вызывают развитие патохимических каскадных реакций, таких как образование свободных радикалов, эксайтотоксический эффект в нейронах и других клетках, и стимулируют накопление молекул средней и низкой молекулярной массы (т. е. эндогенную интоксикацию) (см. ниже).

Необратимость системных нарушений, возникающих при гипоксии тканей при критических состояниях, зависит от длительности и глубины метаболических расстройств (Лабори, 1970; Зильбер А.П., 1976; Лукьянова Л.Д., 2001; Taylor, 1982; Siegel, 1995).

Еще раз подчеркнем роль патохимических последствий (каскадных реакций) гипоксии, в результате которых первично возникшее заболевание может прогрессировать, а критическое состояние становится необратимым. С этими последствиями связывают безуспешность фармакотерапии у тяжелых больных. Наиболее значимые из них следующие:

- снижение скорости окислительного фосфорилирования, которое может

полностью прекращаться в течение нескольких секунд, в зависимости от заболевания (или состояния), вызвавшего гипоксию;

- несостоятельность альтернативных путей образования АТФ;
- сдвиг равновесия НАДН/НАД⁺ влево и изменение поляризации мембран клеток. Это явление считают универсальным в развитии большого числа различных по своей природе заболеваний (опухолей, травм, гормональных болезней и т. д.) (Leiber, 1998). Потенциал мембран клеток становится более негативным по сравнению с исходным потенциалом, скорость сдвига отчасти обуславливает динамику развития процесса, так как страдают функции транспортных насосов мембран. Это ведет к двум клинически значимым явлениям: изменению электролитного состава клеток (трансмнерализации) и изменению силы действия лекарственных веществ;

- внутриклеточный ацидоз (за счет аккумуляции лактата, рСО₂ и ионов водорода (протонов)). Ацидоз еще больше угнетает транспортные системы мембран клеток, блокирует обратный захват медиаторов, приводит к развитию внутриклеточного отека и является фактором образования активных форм кислорода (Siegel, 1994). Клиническим эквивалентом этого является увеличение легочного шунтирования крови, гипернатриемия, гипокалиемия, нарастание эндогенной интоксикации;

- нарушение кальциевого гомеостаза клетки (особенно в нейронах и глии головного мозга), эксайтотоксические эффекты (Одинак М. М., 2002; Lipton et al, 1994);

11

- оксидативный стресс и нарушение композиции фосфолипидной части мембран (Кольман Я., 2000; Петрова Н.В., 2005);

- нарушение транскрипционных процессов, в результате которых могут образовываться проапоптозные белки («белки-убийцы» (Pantoni, 1998)), снижение скорости химических синтезов в целом, что сопровождается дезорганизацией каркасной и матричной функций биологических мембран. С этими явлениями связывают снижение эффективности фармакотерапии у тяжелых больных (Leker et al., 2002), развитие дегенеративно-дистрофических и аутоиммунных процессов в тканях (в нейронах головного мозга, нервных стволах, в миокарде и т. д.), а также развитие астенических синдромов после реконвалесценции.

В современной фармакологии проблема изыскания и изучения новых антигипоксантов, предназначенных для коррекции базовых системных нарушений, во многом связана с разработкой новых средств, способных воздействовать на указанные выше процессы. Для практики неотложной медицины и интенсивной терапии критических состояний НТФФ «Полисан» эту проблему решали двумя путями:

- а) за счет «протезирования» субстратов (ферментов) энергообеспечивающих реакций;

- б) за счет снижения интенсивности патохимических последствий гипоксии.

Результатом этих исследований явилась разработка и внедрение в

лирокую клиническую практику реамберина, препарата, соответствующего двум изложенным требованиям.

В настоящей работе мы рассмотрим наиболее важные механизмы го действия, системные эффекты реамберина, а также биохимические особенности течения некоторых критических состояний, при которых применение реамберина оправдано при комплексной терапии в комбинациях с препаратами других фармакологических групп.

12

2. Механизм действия реамберина

Биохимические основы действия реамберина

- Входящий в состав реамберина сукцинат является естественным эндогенным субстратом клетки. Назначение экзогенного сукцината сопровождается двумя основными изменениями, которые происходят в углеводном обмене веществ и окислительном фос-форилировании.
- Янтарная кислота (ЯК) ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат - фумарат - малат) и снижает концентрации лактата, пирувата (в меньшей степени)⁵ и цитрата, которые накапливаются в клетках во время гипоксии. Таким образом, она повышает кругооборот ЦТК, следовательно, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ (и других химических синтезов, например ГАМК).
- Увеличение количества субстрата (сукцината) позволяет осуществлять фосфорилирование белков, вследствие активации субстратом тропного ему фермента.
- ЯК увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (Розенфельд А. Д., 1983), т. е. усиливает отдачу кислорода тканям.
- Интенсивность окисления сукцината зависит от его концентрации в клетке, а также от присутствия активаторов биотрансформации ЯК (Нарциссов Р.П., 1997), т. е. от наличия предшествующих сукцинату и следующих после нее биохимических субстратов. Это очень важное положение для практического применения реамберина в сочетании с препаратами других фармакологических групп (см. главу 4). При низких и средних концентрациях сукцината восстанавливается пул НАД⁺, при высоких - возникает

⁵ По некоторым данным, концентрация ПВК может незначительно возрасть.

13

сукцинатоксидазное окисление, возрастает антиоксидантная функция системы глутатиона (Ивницкий Ю.Ю., 1998).

- В условиях гипоксии экзогенно вводимый сукцинат (входящий в состав реамберина) может поглощаться через альтернативный метаболический путь сукцинатоксидазной системы с последующим потреблением ЯК в дыхательной цепи митохондрий.
- Участие в ресинтезе эндогенного ГАМК через α-кетоглутаровую к-ту и янтарный полуальдегид (в нервной ткани). Здесь ЯК обеспечивает кругооборот

ЦТК, выход а-КГ из митохондрий, при наличии которого возможен ресинтез ГАМК. Как холинореактивные системы эволюционно призваны защищать нейроны головного мозга от избытка катехоламинергических воздействий, так ГАМК противодействует НМДА-рецепторам, возбуждение которых сопровождается эксайтотоксичностью. Это свойство ЯК расширяет возможности применения реамберина, так как создает основу для его назначения в терапии хронических дегенеративно-дистрофических неврологических заболеваний, постабстинентных синдромов, в основе которых лежит эксайтотоксичность (таких как демиелинизирующие процессы, синингомиелия, рассеянный склероз и т. д. или адренергический синдром при алкогольном абстинентном синдроме).

Системные эффекты реамберина

Улучшение микроциркуляции в органах и тканях, которое проявляется:

- снижением зоны некроза в миокарде (Клигуленко Е.Н., 2004);
- редукцией зоны пенумбра при ЧМТ (Цивинский А.Д., 2004);
- сокращением зоны «ишемической» пенумбры при инсульте (Румянцева С.А., 2001);
- восстановлением моторной функции кишечника; снижением интенсивности эндогенной интоксикации (Клигуленко Е.Н., 2004);
- снижением интенсивности ацидоза по метаболическим показателям КОС (таким как ВВ и ВЕ) (Оболенский С.В., 2003).

14

Введение реамберина сопровождается незначительным ростом ЦВД (через 12 ч после начала лечения) без признаков гиперволемии (Челнов И. Г., 2002). Среди других явлений отмечают:

- положительную динамику воспаления которая проявляется улучшением показателей «белой» крови (снижение лейкоцитоза с нормализацией палочкоядерного сдвига в среднем на 5-е сутки от момента введения препарата, нарастание числа лимфоцитов, снижение СОЭ и концентраций провоспалительных цитокинов) (Куликова О.Д., 2002; Челнов И.Г. с соавт., 2002);
- повышение антитоксической функции печени в виде снижения интенсивности гиперферментемии (АЛТ, АСТ), билирубинемии; повышение уровня сульфгидрильных групп (Оболенский С.В., 2003);
- редукцию адренергических проявлений абстинентного синдрома (Афанасьев В.В., 2002) - антистрессорное действие (Романцов М. Г., 2002);
- улучшение функциональной активности головного мозга (при лечении энцефалопатии) (Румянцева С.А., 2001), положительная динамика спектрограмм ЭЭГ (Оболенский С.В., 2003), ускоренное восстановление ВНД за счет снижения клинических проявлений астено-вегетативного синдрома (Корнилова Н.Н., 2002), инициацию и поддержание адаптогенных реакций организма (Высочина И.В., 1997; Гаркави Л.Х., 1997);
- диуретическое действие (максимально выраженное через 6-12 ч от начала лечения)⁶, сопровождающееся повышением рН мочи (Оболенский С.В., 2003);
- улучшение транспорта кислорода, сдвиг кривой диссоциации

оксигемоглобина влево и повышение потребления кислорода различными тканями, включая кожный покров (Розенфельд А.Д., 1983; Куликова О.Д., 2002);

- повышение пула естественных антиоксидантов и торможение процесса пероксидации собственных липидов, улучшение равновесия системы ПОЛ/АОС;

⁶ У детей (Челнов И.Г., соавт. 2002)

15

- Снижение уровня глюкозы крови, в интервале от 48 до 72 ч от начала лечения. Разнообразие системных эффектов реамберина вытекает из молекулярных механизмов его действия, обобщающими компонентами которого служат антигипоксический и антиоксидантный эффекты препарата. Перечисленные молекулярные и системные эффекты реамберина сопровождаются отчетливым положительным клиническим действием препарата: снижением летальности и сокращением сроков пребывания больных в ОРИТ, в т. ч. наиболее тяжелых пациентов с перитонитом и ПОН (Оболенский С.В., 2003; Клигуненко Е.Н., 2004). Эти благоприятные стороны действия реамберина открывают новые возможности интенсивной терапии тяжелых больных.

16

3. Основные показания к назначению

• Неотложные состояния в токсикологии ($ED_{50} = 10-30$ мл/кг; $V_{инф} = 1-2,5$ мл/кг м.т., курс 5-10 дней):

- острые отравления гепатотропными ядами;
- острые отравления нейротропными ядами (в т. ч. стимуляторами ЦНС);
- состояния посттоксической астении (применение в соматогенной фазе интоксикации);
- абстинентные синдромы (алкогольный, героиновый);
- метаболический ацидоз и алкогольный кетоацидоз;
- острые отравления с длительным периодом экспозиции яда либо с длительным догоспитальным этапом (в среднем после 9 и более ч экспозиции);
- в качестве компонента форсированного диуреза.

• Полиорганная дисфункция и полиорганная недостаточность ($ED_{50} = 10$ мл/кг; $V_{инф} = 1-2,5$ мл/кг м.т., курс 5-7 дней).

• Ожоговая болезнь ($ED_{50} = 10-20$ мл/кг; $V_{инф} = 1-2$ мл/кг м.т., курс 7-21 день).

• Сепсис (септикопиемия).

• Комплексная предоперационная подготовка больных перед хирургической операцией, комплексная терапия осложненного послеоперационного периода ($ED_{50} = 10-30$ мл/кг; $V_{инф} =$ от 0,5 до 2 мл/кг м.т., курс от 1 до 10 и более дней, в зависимости от состояния больного).

• Гнойно-воспалительные заболевания легких ($ED_{50} = 10-20$ мл/кг; $V = 1-2$ мл/кг м.т., курс 7-10 дней).

• Токсикозы кишечника ($ED_{50} = 10$ мл/кг; 30 мл/кг при 3-4-й степени интоксикации, по М. Я. Малаховой, $V = 1-2$ мл/кг м.т., курс 7 и более суток).

• Вирусные гепатиты ($ED_{50} = 10-20$ мл/кг; $V = 1-2$ мл/кг м.т., курс 7-10 дней).

• Нейроинфекции ($ED_{50} = 10-20$ мл/кг; $V = 0,5-1,5$ мл/кг м.т., курс 3-5 дней).

4. Особенности применения реамберина при критических состояниях

4.1. Острые отравления

При острых отравлениях реамберин назначают как в составе инфузионной программы, так и в качестве самостоятельно действующего препарата.

В составе инфузионной терапии реамберин применяют в токсикогенной фазе отравлений, при проведении регидратации и гемодилюции, а также при проведении форсированного диуреза. В соматогенной фазе его используют в периоде осложнений и последствий. Это положительно воспринимается больными, особенно теми из них, которые длительное время находились в состоянии токсической астении, после перенесенных отравлений центральными холинолитиками, психостимуляторами и веществами, истощающими запасы катехоламиновых депо.

Оптимальными растворами для совместного введения при проведении гемодилюции в сочетании с реамберинотерапией являются гипотонические и/или изотонические растворы глюкозы (2,5 или 5%).

Первичная доза реамберина в составе гемодилюции составляет 400 мл. Скорость инфузии, на наш взгляд, должна быть минимальной (0,5-1 мл/мин), так как на сегодня данные о действии реамберина при отравлении веществами, биотрансформация которых в организме человека протекает по пути «летального синтеза», отсутствуют. В этих случаях может возникать вероятность усиления функциональной активности печени и ее антитоксической функции, что может приводить к интенсификации «летального синтеза» и сопровождаться ухудшением состояния больных. Этот вопрос требует отдельного изучения.

При отравлении веществами, биотрансформация которых протекает по варианту детоксикации, дозы вводимого реамберина можно увеличивать до 2 и более мл/мин.

При отравлении веществами, способными вызывать гипогликемические состояния (такими, как ацетазоламид, бета-блокаторы, кло-

18

фибрат, котримазол, доксепин и т. д.), скорость введения реамберина снижают до 20-40 капель/мин, и, наоборот, при отравлении веществами, способными вызывать гипергликемические состояния, скорость введения реамберина увеличивают до 60 и более капель/мин.

После проведения форсированного диуреза и при самостоятельном оттоке мочи, зарегистрированном в ходе его проведения (т. е. до стимуляции диуреза лазиксом), реамберин вводят повторно, в дозе 400 мл, соблюдая указанные выше общие положения. Поскольку реамберин ощелачивает мочу, то выведение веществ, обладающих кислыми значениями рК в его присутствии может увеличиваться. При проведении щелочного форсированного диуреза следует оценивать рН крови, рН мочи и метаболический компонент КОС. Это даст возможность оптимизировать (в данном случае снизить) дозы натрия гидрокарбоната при проведении щелочного диуреза.

4.1.1. Особенности назначения реамберина при отдельных нозологических

формах острых отравлений

Отравления гепатотропными ядами (парацетамолом, препаратами группы ГИНК, кордароном, гидразинами, алкоголями и др). После верификации гепатотоксического яда реамберин назначают совместно со специфической и детоксикационной терапией, из расчета 400,0 мл два раза в сутки до нормализации уровня аминотрансфераз и протромбина плазмы крови.

Отравления нейротропными ядами, поражающими терминальный отдел сосудистого русла (седативные нейролептики, антидепрессанты с длительным временем экспозиции). Реамберин назначают с препаратами волюмтерапии и средствами инотропной поддержки. Препарат целесообразно вводить медленно, со скоростью не более 1 мл/мин. Следует помнить, что при этих отравлениях возникает десенситизация терминального отдела сосудистого русла к экзогенным катехоламинам, а реамберин, стимулирует ресинтез эндогенных катехоламинов (см. ниже).

19

Отравления антигипертензивными средствами (не (3-блокатора-ми⁷). Токсическая и постгипоксическая энцефалопатии. В практике токсиколога токсическая энцефалопатия возникает после перенесенных отравлений депримирующими средствами, а так же амфетаминами, кокаином, препаратами для лечения «простуды», фенциклидином, ЛСД, кортикостероидами, НПВС, пропранололом (у больных с гипогликемией), трициклическими антидепрессантами, некоторыми алкалоидами (Heilpern, 1994). Реамберин здесь выполняет роль метаболотропного агента. Препарат назначают совместно с инфузионной терапией. Антагонисты из группы холиномиметиков способны оказывать ко-эргичное реамберину действие.

Диффузная постаноксическая (ишемическая) энцефалопатия является результатом действия патохимических процессов, обусловленных гипоксией, может также возникать при отравлении СО, в периоде постреанимационной болезни и т. д. (Lee, 1996). В этом случае реамберин назначают в качестве антиоксиданта и метаболотропного средства.

Препарат целесообразно вводить в объеме 400 мл два раза/сутки. Введение осуществлять медленно, длительно, при возможности через перфузомат, с целью поддержания стационарной концентрации сукцината для минимального обеспечения ЦТК.

Применение реамберина сопровождалось снижением длительности комы у больных с отравлениями депримирующими средствами, снижением уровня эндогенной интоксикации, легочных осложнений и приводило к сокращению сроков пребывания больных в ОРИТ и летальности в целом (Ливанов Г. А. с соавт., 2002).

4.2. Применение реамберина для лечения больных, перенесших постреанимационные повреждения

После восстановления системного АД у больных могут сохраняться прогрессирующие поражения органов, связанные с продолжающейся

⁷ Пропранолол снижает катехоламинергическое действие ЯК (Бабский А. М., 1997).

ишемией и гипоперфузией органов. Гипоперфузию связывают с тремя основными явлениями.

4.2.1. «Невосстанавливаемый» органный кровоток

Это состояние возникает при устойчивой гипоперфузии органов, которая временно устраняется в результате реанимационных мероприятий, позволяющих восстановить элементы жизнедеятельности организма, однако в период, следующий за восстановлением АД, происходит рецидив и стабилизация гипотензии, приводящей к прогрессирующим поражениям органа (ов), развитию синдрома ПОН и неблагоприятному исходу в целом.

В этих условиях преимущества включения реамберина в инфузионную программу заключаются не только в его сбалансированном, для условий постреанимационной патологии электролитном составе (см. табл. 1), но также в том, что в его состав входит активный метаболотропный компонент, способный оказывать противодействие патохимическим реакциям, возникающим при ишемии.

Известно, что восстановление кровотока после перенесенной ишемии происходит более успешно при отсутствии кальцийсодержащих препаратов в составе инфузионной программы (Marino, 1998). «Невосстанавливаемый» кровоток связывают с накоплением ионов кальция в матриксе и цитозоле эндотелиоцитов, нейронов, энтероцитов и других клеток, которое происходит в результате ишемии. С нарушением го-меостаза кальция связывают один из наиболее жестких по последствиям патохимических каскадов гипоксии: феномен «кальциевой смерти клетки» и плохого восстановления (или «невосстановления») кровотока при проведении лечебных мероприятий. Это явление зарегистрировано при ишемическом инсульте, ЧМТ, крайне тяжелых абстинентных синдромах, тяжелых формах мигрени, осложняющихся нарушением мозгового кровообращения (Федин А.И., 2001; Одинак М.М., 2002; Афанасьев В.В., 2002; Siegal G., 1994; Sahuquillo J., 2001), и многих других заболеваниях.

Таблица 1

Сравнительная характеристика изотонического раствора натрия хлорида, Рингера-лактата, реамберина и плазмы крови по составу электролитов (мэкв/л) и осмолярности (мосм/кг НО)

Показатель	Плазма крови	0,9% р-р NaCl	Р-р Рингера-лактата	1,5% р-р Реамберина
Натрий	141	154	130	142
Хлор	103	154	109	109
Калий	4-5	-	4	4
Кальций	5	-	3	-
Магний	2	-	0	1,2

рН	7,4	5,7	6,7	
Буфер	Бикарбонат (26-28)	-	Лактат (26-28)	
Осмолярность	289	308		290
Метаболические компоненты	В-ва плазмы крови	-	-	Сукцинат

Подчеркнем, что раннее применение реамберина в условиях «невосстанавливаемого» кровотока, до периода развития ПОН, является важным фактором фармакотерапии, после того как врачом «первого контакта» определен предварительный диагноз, указывающий на крайнюю степень тяжести состояния, например:

- ишемический инсульт в бассейне правой СМА, левосторонняя гемиплегия, кома 3, постоянная форма мерцательной аритмии;
- ИБС. Острый инфаркт миокарда. Кардиогенный шок;
- сепсис, полиорганная недостаточность.

Здесь следует обратить внимание на весьма важный в клиническом отношении факт. В продолжение работ Лабори (1979), А.М. Бабским с соавт. (1985), была выдвинута рабочая гипотеза о гормонально-субстратно-нуклеотидных регуляторных системах (т.н. «метаболические петли» по Лабори). Применительно к действию реамберина одна из таких систем может быть представлена метаболической цепью катехоламины-»ЯК-»цАМФ, в которой существует клинически значимая в отношении лечения гипотензивных состояний обратная связь, образуемая между концентрацией ЯК и эндогенными катехоламинами

22

(Маевский Е.И., 1982). В свою очередь, катехоламины способны выполнять функцию аллостерических стимуляторов сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (Sivaramakrishnan et al, 1983), окисляющей сукцинат в фумарат. Напомним, что в отличие от других ферментов цикла Кребса СДГ является интегральным белком внутренней мембраны митохондрий. Это означает, что она непосредственно переносит электроны в дыхательной цепи, тем самым участвуя в образовании энергии.

Резюмируя изложенное выше, сформулируем два важных в клиническом отношении положения:

- Обоснование применения реамберина в составе инфузионной терапии при:
 - резистентных к действию вольумтерапии и экзогенных катехоламинов гипотензиях;
 - гипотензиях, связанных с истощением запасов катехоламиновых депо (постнаркозные гипотензии и трудновосстанавливаемое АД у послеоперационных больных, связанное с приемом лекарственных веществ до хирургического вмешательства, например резерпина, допегиды);
 - гипотензии при отравлении антигипертензивными препаратами.
- О целесообразности применения фармакологических комбинаций между реамберинем, вазопрессорами и средствами инотропной поддержки миокарда,

в частности допамином, норадреналином, добутрексом, амриноном и другими активаторами цАМФ, тем более что реамберин в изолированном виде практически не изменяет уровень АД.

Эти положения сформулированы на основании анализа экспериментальных работ, выполненных под руководством М.Н. Кондрашовой (1989-1999), однако оптимизация доз и режимов введения препаратов нуждается в дополнительном клиническом подтверждении.

При составлении плана лечения следует обратить внимание, что в сочетании с допамином, добутрексом, норадреналином реамберин целесообразно назначать как можно раньше и/или вводить его на максимально

23

Особенности применения реамберина при критических состояниях высоком уровне достигнутого АД. При этом (в условиях ОРИТ) важно оценивать системную гемодинамику (т. н. «малые гемодинамические профили») и транспорт кислорода, что позволяет маневрировать дозами вазопрессора (не реамберина!). Назначение реамберина в этих условиях обосновано с патохимической и патофизиологической точек зрения и оправдано с клинических позиций. Конечно, биохимические особенности развития «невосстанавливаемого» кровотока следует учитывать в каждом отдельно взятом нозологическом варианте. Так, например, при мозговых катастрофах (инсульт + гипотензия) реамберин не следует сочетать с растворами глюкозы до получения доказательств его безопасности.

4.2.2. Реперфузионные повреждения

Реперфузионные повреждения возникают вследствие «вымывания» из капиллярона агрессивных аутокоидов (Зильбер А.П., 1976; Неговский В.А., с соавт, 1987; Chien, 1984), например, после мероприятий по реканализации инфаркта миокарда, при трансплантации органов, при постреанимационной болезни. Здесь наиболее агрессивным биохимическим субстратом являются свободные радикалы. Их образование приводит к развитию перекисных процессов, которые усиливаются после реперфузии (de Vries et al., 1997). Последнее обстоятельство приводит к окончательной блокаде мембранных насосов, ишемия тканей усугубляется, несмотря на то, что АД может быть сохранено. Последствия оксидативного стресса необходимо рассматривать и с конкретных практических позиций. Это означает, что вводимые больному лекарственные препараты либо не оказывают нужного действия, либо вызывают неожиданные эффекты, на которые не рассчитывали, т. е. врач теряет ощущение вектора фармакотерапии и работает на симптоматическом уровне (например, ухудшение состояния больного от введения глюкозы).

Приведем еще один важный в практическом плане биохимический эквивалент повреждающего действия оксидативного стресса - активизацию полимеразных реакций, в результате которой свободные радика-

24

лы «расшнуровывают» ДНК (Cooper, 2003), тем самым они блокируют транскрипционные процессы. Это обстоятельство приводит к замедлению скорости химических синтезов пластических и сигнальных белков. В

результате этого увеличивается длительность искусственного замещения функции органа, осуществляемая в ОРИТ. «Протезирование» функциональной системы, выполняемое врачом интенсивной терапии, затягивается на более длительный срок, образуя «устойчивое патологическое состояние», в результате которого формируются осложнения реанимации и вся система искусственного замещения функции органа ставится под сомнение.

Установлено, что ЯК, входящая в состав реамберина, активирует систему глутатиона - одну из наиболее мощных эндогенных антиоксидантных систем организма человека (Ивницкий Ю.Ю. с соавт., 1998). Однако это отнюдь не исключает применение антиоксидантов других функциональных классов, особенно при назначении реамберина в условиях ИВЛ. Здесь важно подчеркнуть, что образование АФК и пероксидация - естественные, генетически закрепленные по ферментам процессы, поэтому повышение оксигенации тканей путем увеличения вентиляции может приводить не столько к снижению интенсивности ПОЛ, а, наоборот, к его увеличению, за счет образования активных форм кислорода в условиях «гипоксидации» (цит. по Зильберу А.П., 1970). Таким образом, ПОЛ может увеличиваться.

В этой связи назначение реамберина, особенно в условиях вспомогательной вентиляции легких (любого типа), является мерой, способной ограничивать эффекты АФК при реперфузии, в т. ч. при проведении ИВЛ, с сохранением положительного давления к концу выдоха (ПДКВ), хотя в последнем варианте от назначения реамберина имеется двойная польза - препарат работает в качестве энергетического и антиоксидантного средства, при этом препятствует снижению сердечного выброса, основного осложнения ПДКВ.

Поскольку реамберин препарат новый, клинических исследований, связанных с проведением реперфузии с его применением, мы не обнаружили, поэтому дозы и, особенно, режимы назначения препарата

25

следует изучать. Здесь уместно привести данные экспериментальных исследований, проведенные с НИИ общей реаниматологии РАМН⁸, о неэффективности лечебного действия натрия сукцината, назначенного на ранних сроках постреанимационного периода, и, наоборот, о его эффекте при назначении на 3-7-е сутки (Заржецкий Ю.В. с соавт., 1997).

Несомненно одно: оптимальные условия назначения реамберина больным с реперфузионными осложнениями продиктованы правилами «хорошей» реанимации и должны включать мониторингирование гидроионного и кислотно-основного равновесия, с оценкой газового состава крови и показателей системной гемодинамики.

Это важно не потому, что реамберин способен оказать нежелательное действие, скорее наоборот, это необходимо выполнять для того, чтобы максимально эффективно использовать метаболотропные свойства этого препарата, путем манипуляции с режимами его введения и назначения других средств нормализации кровообращения и обмена веществ (возможно, блокаторов каналов кальция и ионов магния).

Отметим, что за рубежом, при фармакотерапии реперфузионных осложнений

средствами метаболотропного действия, широко используют показатель лактата, потребления кислорода и измерение анионного промежутка в качестве дополнительных маркеров усвоения кислорода тканями.

4.2.3. Увеличение «кислородного долга»

Увеличение «кислородного долга» тканей в целом, например, в ходе обширных травматичных хирургических вмешательств (Marino, 1998), особенно тех, которые выполнены после длительного догоспитального этапа. Рост кислородного долга тканей - невозможность потребления кислорода входящими в их состав клетками, вследствие угнетения метаболических процессов в них.

⁸ Исследования проведены на крысах, после 10-минутной остановки кровообращения с применением натрия сукцината (не реамберина).

Особенности применения реамберина при критических состояниях

В этих условиях реализуется способность реамберина растормаживать гликолиз, блокада которого на уровне ПВК-цитрат может приводить к росту кислородного долга. Такие состояния проявляются нарастающим ацидозом (лактат-ацидозом) и прогрессивным угнетением сознания больных. К сожалению, развитие компенсаторной реакции (в виде усиленного потребления тканями кислорода после перенесенной ишемии) предугадать у больных невозможно, - она связана с индивидуальными особенностями обмена веществ, которые не подлежат практической оценке в настоящий период времени. Поэтому, в целях профилактики «кислородного долга» и для снижения риска ишемического повреждения органов, которое может возникать как в ходе, например, хирургического вмешательства, так и после него, реамберин следует назначать «профилактически», в предоперационном периоде, из расчета на то, что кислородный долг растет у всех без исключения пациентов.

4.3. Применение реамберина при цитолитических процессах

В отличие от апоптоза, острый цитолитиз - универсальная реакция погибающей клетки. В клинике острый цитолитиз чаще всего наблюдается при патологии печени (гепатиты, печеночные комы) и болезнях миокарда (инфаркт миокарда). При печеночной коме гипоксия и отек гепатоцитов приводят к гипопроотеинемии, увеличивается венозное шунтирование крови в легких, не устраняемое инсуффляцией 100 % кислорода. Здесь важна дегидратация. Усиление мочегонного компонента действия реамберина достигается его сочетанием с диуретиками (осмотическими). При этом эффективной методикой кислородотерапии, которая улучшает функции самой печени, является артериализация крови воротной вены. Ее проводят путем:

- зондового введения кислорода в кишечник⁹;

⁹ Высказывать суждение о зондовом введении реамберина в кишечник еще рано.

Клиническая фармакология реамберина

- сочетания реамберина с рибоксином или с допамином, при применении последнего в дофаминергических дозах (не более 0,5-1 мкг/кг • мин). Выбор осуществляется в зависимости от клинической ситуации (в частности, гемодинамики больного), КОС (крови и измерения pH мочи) и гидроионного

равновесия, особенно концентрации ионов калия;

- наполнения кишечника «углеводно-кислородным муссом», что увеличивает кровоток в печени и укладывается в механизм действия реамберина;
- инфузии глюкозы с целью улучшения утилизации кислорода.

В комплексной терапии гепатитов тяжелого течения (вирусные гепатиты В и С, лекарственные гепатиты) реамберин также оказывал существенный лечебный эффект, который проявлялся в снижении гиперферментемии, снижении эндогенной интоксикации, уменьшении суточ-х доз гормонов, по сравнению с группой контроля (Оболенский С. В., 2003). Реамберин был также рекомендован к применению в качестве этиотропного средства в терапии эндогенной интоксикации у больных механической желтухой».

5. Сочетание реамберина с препаратами других фармакологических групп¹⁰

5.1. Сочетание с тиамином, липоевой (тиоктовой) кислотой, ионами магния и кальция

Представленные вещества играют самостоятельную роль в регуляции углеводного обмена веществ. Они являются ко-факторами пируват-, а-кетоглутаратдегидрогеназных комплексов и дегидрогеназных ферментов аминокислот (Micromedex, 2004). Тиамин и липоевая кислота взаимодействуют со своими точками приложения в них, тем самым контролируют вход ПВК в цКребса и кругооборот а-кетоглутаровой кислоты. Таким образом, оба препарата являются важными компонентами для реализации механизма действия реамберина.

Более того, фосфорилирование (в данном случае активация) белков пируватдегидрогеназного комплекса осуществляется двумя фосфатазами (Mg^{2+} - и Ca^{2+} -зависимыми фосфатазами) и одной киназой (Mg -АТФ-зависимой протеинкиназой) (Кольман, 2000).

Сочетание реамберина с тиамином и липоевой к-той может способствовать увеличению силы действия реамберина при лечении циррозов, гепатитов, диабета. Эффективность лечения способен повысить третий компонент комбинации, унитиол, так как в процессе биотрансформации SS-группы липоевой кислоты трансформируются в SH-группы. Отметим, что только обе формы обеспечивают развитие антиоксидантного эффекта и парциальное увеличение их концентраций унитиолом, повышает силу действия комбинации, в целом (Suzuki, 1992). Липоевая кислота повышает вход глюкозы в клетки. Механизм этого действия не известен (Baskan, 1993), однако это очень важно иметь в виду при проведении терапии реамберинотом. Более того, липоевая кислота

¹⁰ Оценку комбинаций проводили по вектору фармакодинамики веществ, данным Micromedex 2004, сведениям, представленным в литературе, и собственным данным. В данной работе рассмотрены только фармакодинамические комбинации препаратов.

самостоятельно снижает концентрацию ПВК и усиливает глюконеогенез (Micromedex, 2004).

Таким образом, липоевая к-та увеличивает широту терапевтического действия

реамберина в плане возможного развития гипогликемии.

Отметим, что сочетание тиамин + липоевая кислота + реамберин + магний + глюкоза оказывает выраженный лечебный эффект при ААС (Афанасьев В.В., 2002), возможно, за счет снижения цитотоксического действия этанола на клетки крови (Micromedex, 2004).

На фоне введения реамберина мы рекомендуем среднестандартные дозы тиамина и липоевой кислоты (ЕД50 200 мг/сутки и 300 мг/сутки соответственно). Добавление ионов магния и особенно кальция, кроме случаев ААС, целесообразно проводить под контролем ионограммы (или использовать дозы, равные ЕДt1п). При ААС магний можно назначать до 4 г сутки, так как его восстановление у лиц с хронической интоксикацией этанолом очень медленное, несмотря на проводимую терапию. При выраженных гипомagneмиемах, сопровождающих ААС, эклампсию беременных, нарушения ритма сердца, целесообразно к раствору реамберина также добавлять магнийсодержащие препараты, в виде панан-гина (см. ниже).

Подчеркнем, что реакция перехода ПВК в цитратный цикл является многостадийной и каскадной, в ходе которой образуются различные метаболиты. Их образование можно усиливать или замедлять путем изменения доз и режимов назначения вышеуказанных веществ, таким образом модифицировать действие реамберина.

5.2. Сочетание с растворами глюкозы

Особенности механизма действия препаратов, содержащих субстратные антигипоксанты (фосфорилированные углеводы, гутимин, янтарную и другие кислоты), обуславливают необходимость совместного введения с ними растворов глюкозы. Растворамживание гликолиза вследствие усиления кругооборота ЦТК и метаболического «проворота» в цепи реакций сукцинат-малат-фумарат (см. рис. 2) может повлечь

30

за собой гипогликемическое состояние. Это приводит к необходимости введения растворов глюкозы и более частого контроля ее концентрации в плазме крови больных:

- диабетом,
- токсикологических больных (алкоголь, парацетамол, хлопротиксен и др.),
- находившихся на диете, до введения реамберина,
- принимающих гипогликемизирующие средства (в том числе (3-адреноблокаторы, глибурид, каптоприл, карведиол и др.),
- длительное время пребывающих в ОРИТ.

Присутствие глюкозы в сукцинатсодержащих препаратах препятствует развитию гипогликемии, тем самым стабилизирует гликолиз, следовательно, обеспечивает не только большую силу действия реамберина, но и большую терапевтическую широту его действия в этом аспекте.

Известно, что воротным механизмом для глюкозы являются ионы натрия, и их содержание в р-ре реамберина (142 мэкв/л) вполне позволяет обеспечивать транспорт глюкозы в клетки. Это особенно важно при назначении гипертонических (10%) растворов, в условиях, когда активный транспорт

глюкозы гексокиназой системой неосуществим (например, при острой интоксикации этанолом и другими алкоголями).

5.3. Сочетание с глиатилином

Глиатилин - предшественник синтеза АцХ. Его образование «ответвляется» в реакции Ас-КоА, таким образом, зависит от концентрации коэнзима, интенсивности гликолиза, $pO_{2арт}$ и активности пируватдегидрогеназного комплекса. Реамберин способствует активации этого комплекса и при достаточном напряжении кислорода косвенным путем воздействует на синтез АцХ. Более того, существует еще одна форма взаимодействия препаратов, может быть, более важная. Оно касается образования цГТФ. Глиатилин, в качестве холинотропного препарата, реализует свое действие через этот метаболит, реамберин, в реакциях субстратного фосфорилирования, образует его внутриклеточный и внутримембранный предшественник цГТФ. Это означает, метаболотропные эффекты реамберина и глиатилина замыкаются на одинаковый G-белок. Иными словами, лечебные свойства глиатилина реамберин способен усиливать, и такая комбинация является биохимически патогмоничной в отношении очень и очень многих неврологических расстройств, от острого ишемического инсульта и лечения его последствий до лечения хронических нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. при длительном применении компонентов комбинации. На наш взгляд, имеет принципиальное значение последовательность назначения веществ. При остром процессе (инсульт) лечение следует назначать с назначением глиатилина, а затем, при малейшем положительном сдвиге неврологической симптоматики, в состав терапии вводить реамберин, от ED_{min} до ED_{50}

5.4. Сочетание с панангином (калия-магния аспаргинатом)

Эта комбинация преследует 2 основные цели.

1. Эффективное устранение гипокалиемии в плазме крови за счёт действия калия, содержащегося в составе р-ра реамберина, и снижение гипокалигемии за счет действия аспаргината калия, содержащегося в р-ре панангина. На системном уровне трудно проследить, в какой мере внутриклеточный калий распределяется в компартментах клеток и тем более митохондрий, однако ясно одно, что предотвращение потери калия митохондриями позволяет поддерживать уровень окислительного фосфорилирования в них. Существуют клинические данные о роли калия в гликолитических процессах и окислительном фосфорилировании (Лабори, 1970; Зильбер А.П., 1976; Gilman, 1997) и четкие экспериментальные свидетельства о сохранении калиевого гомеостаза митохондрий (подчеркнем: как энергезированных, так и дезэнергезированных) препаратами ЯК (Кудзина Л.Ю., 1997).

2. Обеспечение возможности протекания реакции субстратного фосфорилирования (переход альфа-кетоглутарата в сукцинат), с дополнительным получением энергии. Эта реакция осуществляется за счет регенерации $НАД^+$ в метаболической цепочке, поддерживаемой аспаргинатом, исходным компонентом панангина (рис. 1).

Комбинация реамберина с панангином показаны при:

- метаболическом алколозе;

- рвоте, сопутствующей тяжелым формам алкогольного абстинентного синдрома;
- при тяжелых формах заболеваний, протекающих с трудно восстанавливаемой гипокалиемией (синдроме Бартера, Цоллингера-Элисона, миелолейкозе, диабетическом кетоацидозе);
- при острых отравлениях препаратами, снижающими уровень калия плазмы крови;
- в комплексной терапии ИМ.

Сочетанное действие панангина и реамберина также может быть использовано в качестве компонента рациональной фармакотерапии, выполняемой при лечении различных соматических заболеваний, когда сочетание применяемых ингредиентов сопровождается гипокалиемией (бета-миметики, диуретики, аминогликозиды, карбенициллин, леводопа, глюкокортикоиды с минералкортикоидной активностью, натриевые соли антибиотиков и т. д.).

Подчеркнем важность измерения концентрации калия плазмы крови и, если возможно, содержания калия в эритроцитах. Уровень последнего может служить маркером внутриклеточной аккумуляции калия и, соответственно, эффективности проводимой терапии.

5.5. Сочетание с нимодипином

Главным свойством нимодипина является предотвращение вторичных последствий ишемии, в частности постишемического вазоспазма сосудов головного мозга, путем снижения концентрации кальция в клетках. Отмечают также метаболотропный эффект нимодипина, сопровождающийся улучшением неврологической симптоматики у пациентов без вазоспазма на ангиограммах (Philippon et al, 1986). Реамберин не оказывает прямого действия на кальциевый гомостаз, его эффект реализуется косвенным путем, через усиление образования энергии в клетках (см. п. 1.2). Если рассматривать эксайтотоксичность в качестве фазного патохимического процесса (минуты после инсульта - эксайтотоксичность нейронов, дни после инсульта - эксайтотоксичность глии), то в ситуации ишемического инсульта введение нимодипина должно предшествовать назначению реамберина. При назначении нимодипина

34

в дозе, превышающей 1 мкг/кг/мл, дозу реамберина вероятно, следует снизить (до 0,5 - 1 мл/мин).

5.6. Сочетание с антиоксидантами других функциональных классов

Каждый класс антиоксидантов реализует свое действие в конкретной АОС. Реамберин можно назвать «метаболическим антиоксидантом», хотя такое название вряд ли правомерно, поскольку все лекарственные препараты в той или иной мере воздействуют на метаболизм и биотрансформацию аутокоидов. Конкретный механизм антиоксидантного действия изучен не до конца. Многочисленные исследования, выполненные в этом направлении, указывают на конечный результат антиоксидантного действия реамберина, констатируя увеличение активности АОС организма и снижение показателей ПОЛ.

5.7. Сочетание с растворами для парентерального питания

5.7.1. Жировые эмульсии

Жиры (триацилглицериды) - наиболее важный резерв энергии, однако при ишемии возникает нарушение регуляции деацетилирования и реацетилирования жирных кислот в крови. При высоком содержании неэстерифицированных ЖК в плазме крови и дефиците (или усиленном потреблении) НАД⁺ жирные к-ты не способны окисляться в глюкозу, скорее всего они будут оказывать кетогенное действие, причем связанное с накоплением (3-оксибутирата (который не идентифицируется тест-полосками на ацетон!). Есть сведения о пероксидации экзогенно вводимых жировых эмульсий и повреждении легких, которое может возникать при их введении, однако большинство указаний свидетельствуют о безопасности введения жировых эмульсий у тяжелых больных (Skeie et al., 1988).

35

Поэтому жировые эмульсии, если это необходимо, следует назначать после появления признаков положительной клинической динамики в ответ на проведение комплексной терапии с реамберином.

5.7.2. Аминокислоты

Комбинации оправданы, так как многие аминокислоты имеют независимые от глюкозы пути проникновения в клетки и собственные варианты утилизации. В сочетании с реамберином целесообразно использовать «гликогенные» аминокислоты. При смешивании аминокислотных смесей с р-рами глюкозы необходим контроль над количеством введенной глюкозы. Таким образом, при сочетании аминокислотного парентерального питания и реамберины необходимо следить за:

- концентрацией глюкозы крови;
- гиперкапнией;
- АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазой (маркер оценки интенсивности ресинтеза ЖК из-за возможного избытка глюкозы);
- контролировать электролитный баланс.

5.8. Сочетание с мафусолом

При стабилизации критического состояния развивается ингибирование сукцинатдегидрогеназы (СДГ), которое плохо устранимо изолированным введением ЯК. При добавлении активаторов ее биотрансформации (предшествующих или последующих продуктов) действие ЯК проявляется в полной степени (Нарциссов Р. П., 1997). В дикарбоновой части ЦТК процесс биотрансформации в цепи сукцинат-фумаратмалат может протекать в обоих направлениях, причем оба направления способны формировать АТФ (см. рис. 2). Биохимическое потребление сукцината может направлять ход реакций от малоната к фумаровой кислоте и наоборот. Важно, что при этом возникают энергетические условия для восстановительного карбоксилирования ПВК с превращением его в малат («малатный челнок»), так как, еще раз подчеркнем,

36

реакции этой части ЦТК протекают в обоих направлениях. С одной стороны, это означает, что из ПВК не образуется МК (на наш взгляд, это важнейшее противогипоксическое действие реамберины), а с другой, - экономится

молекула НАД⁺ и окисляется молекула НАДФН. Окисленный НАДФН может быть использован в других реакциях, например, в глюконеогенезе, и тогда ситуация позволяет назначать больному другие средства инфузионной терапии, например полноценное парентеральное питание в виде жировых эмульсий, не опасаясь накопления кетонов и других недоокисленных продуктов жирового обмена или гипогликемии. Здесь возникает несколько благоприятных возможностей для управления биохимическими реакциями у тяжелых больных, так как и реамберин и мафусол являются официальными препаратами. Создание таких комбинаций бывает очень важным подспорьем в лечении определенных паталогических состояний, например алкогольного абстинентного синдрома (ААС) тяжелой степени, или гепатотоксических нарушений, препятствующих специфической фармакотерапии, и т. д. Важным условием для реализации действия комбинации является поддержание оксигенации крови, причем ее следует проводить, на наш, взгляд, до начала введения препаратов.

У больных, находящихся на самостоятельном дыхании, это может быть простая инсуфляция увлажненного кислорода, назначенная за 10-15 мин до введения веществ, при этом терапию следует начинать с реамберина, так как переход сукцината в малат будет создавать фонд малата, необходимый для обратного хода энергообеспечивающих реакций при возникновении осложнений заболевания (например, судорог, делирия и т. д.)

Сукцинат и малат являются компонентами надежности в работе ЦТК, так как они способны накапливаться в клетках. Это означает, что оптимальные режимы введения реамберина (возможно, и мафусола) должны осуществляться в насыщающих и поддерживающих дозах, так как в отличие от МК сукцинат способен утилизироваться во многочисленных реакциях - шунтах. Одним из таких шунтов, чрезвычайно значимых при многих и многих состояниях, наблюдаемых в ОРИТ,

37

Клиническая фармакология реамберина является образование ГАМК. При лечении ААС значение этого шунта трудно переоценить.

Рис. 2. Взаимодействие сукцината с фумаратом (объяснения в тексте)

Мы отчетливо осознаем необходимость отдельного протокола для уточнения клинических подробностей фармакотерапии (доз, интервалов, скоростей введения перечисленных веществ), однако стратегическое направление в создании таких комбинаций четко укладывается в концепцию рациональной фармакотерапии, выдвинутую нами ранее (Афанасьев В.В. с соавт., 2002, 2003), и было продемонстрировано при лечении больных с ААС.

9.9. Сочетание с хлорамфениколом

Комбинация не просчитываемая. Хлорамфеникол является блокатором СДГ, и его сочетание с реамберином (или назначение реамберина на фоне предварительного введения хлорамфеникола, например, на догоспитальном этапе) может сопровождаться избыточным накоплением сукцината в клетках. Общей рекомендацией может служить назначение реамберина через 4-5 ч после введения хлорамфеникола (т.е. через период его полувыведения).

6. Перспективы применения реамберина в медицинской практике

Представленные материалы указывают на высокую активность реамберина у больных, находящихся в критическом состоянии.

На сегодня, реамберин следует отнести к классу антиглиоксантов, которые проявляют дезинтоксикационное и антиоксидантное виды действия. Эти свойства позволяют применять реамберин в разнообразных клинических ситуациях, некоторые из которых представлены на рис. 3.

Интенсивная терапия	-4---	Реамберин	- Токсикология
Шок, кровопотеря	■4---		- Отравления
Травматическая болезнь ПОН	«---		▶ гепатотропными и нейротропными ядами
Рефрактерные к КА гипотензии	<4---		- Астенические состояния
Реперфузия	■4---		- Абстинентные синдромы ОИЭ,
			▶ алкогольный кетоацидоз
			- Отравления с t ч > 9 ч
			▶
			-
			-
			▶
Кардиология			Пульмонология
ИБС ИМ ХНК			Бронхиты Пневмонии
Кардиопатии			тяжелого течения
			Фиброзы легких
Инфекционные болезни			Педиатрия
Гепатиты			Кишечный
Иммуносупрессия			эндотоксикоз
ВИЧ Туберкулез			Пневмонии РДС
			(синдром)
Хирургия			Неврология
Гнойно-септические состояния			ТИА Ишемический инсульт
Предоперационная подготовка			Энцефалопатия ЧМТ
Постоперационный период			

Медицина катастроф Гипотермия Радиационное излучение
--

Спортивная медицина Компонент терапии при выполнении субмаксимальной физической нагрузки
--

Догоспитальный этап (компонент инфузионной терапии)

Рис. 3. Основные состояния, при которых применяется реамберин

39

7. Список литературы

1. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Гуло С.Л. Побочное действие лекарственных веществ - возможно ли управление? Часть 1. Принципы фармакокинетики // Скорая мед. помощь. СПбМАПО, 2003. № 1. С. 2-13.
2. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Крензлок Э. Побочное действие лекарственных веществ - возможно ли управление? Часть 2. Принципы фармакодинамики // Скорая мед. помощь. СПбМАПО, 2003. № 1. С. 2-13.
3. Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром. СПб.: Интермедика, 2002.354 с.
4. Афанасьев В.В. Рубитель Л.Т., Афанасьев А.В. Острая интоксикация этанолом. СПб.: Интермедика, 2002. 54 с.
5. Базаревич Г.Я., Богданович В.А., Волкова Г.Н. Нейромедиаторы в регуляции внешнего дыхания. М.: Медицина, 1982.312 с.
6. Bashan N., Burdett E. & Klip A. Effect of thiocctic acid on glucose transport, in Gries/Wiesel (eds): Stellenwert von Antioxidantien beim Diabetes mellitus. Pmi. Verlag. GmbH. Frankfurt. 1993. P. 221-229.
7. Высочина И.В., Колосовская В.П., Адамович В.В. Действие сук-цината натрия при гепатологических осложнениях химиотерапии туберкулеза // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве. М.: Пущино, 1997. С. 84-89.
8. Гаркави В.Х., Квакина Е.Б. Развитие реакции активации под влиянием янтарной кислоты // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве. М.: Пущино, 1997. С. 89-91.
9. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубит И.Е. и др. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. М.: Пущино, 1997. С. 96-103.
10. Зильбер А.П. Клиническая физиология для анестезиолога. М.: Медицина, 1976.459 с.
11. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Петрозаводск: ПГУ, 1995. 359 с.
12. Ивницкий Ю.Ю., Головки А.И., Софронов Г.А. Янтарная к-та в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. СПб.: Лань, 1998.82 с.
13. Кольман Я., Рем К. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000.469 с.
14. Кудзина Л.Ю., Юрков И.С, Полтева Н.А. Активация и ингиби-рование

выхода ионов калия из митохондрий субстратами окислительного фосфорилирования. Антагонистическое действие неорганического фосфора и сукцината. М.: Пушино, 1997. С. 35-42.

15. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М.: Мир, 1970. С. 123-267.

16. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции // Перфторорганические соединения в биологии и медицины. М.: Пушино, 2001. С. 56-69.

17. Нарциссов Р.П., Петричук С.В., Духова З.Н. Цитохимическая экспертиза качества жизни - вчера, сегодня, завтра // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. М.: Пушино, 1997. С. 155-165.

18. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. М.: Мед, 1987. 479 с.

19. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: ВМедА, 2002. 77 с.

20. Петрова Н.В. Комплексное применение антиоксидантов различных функциональных классов при ЧМТ: Дис... канд. СПб.: МАПО, 2005. 143 с.

21. Розенфельд А. Д. Регуляция сукцинатом вклада митохондрий в поддержание рН при АТФ-азных нагрузках: Авт. дис... канд. 1983. 21 с.

22. Реамберин - инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике / Под ред. М.Г. Романцова. СПб.: Полисан, 2002. С. 32-41.

23. Романцов М.Г. Реамберин - инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике. СПб., 2002. 64 с.

24. Румянцева С.А. Нейропротективная терапия ишемии мозга // Материалы Научно-практ. конф. «Лечение ишемии мозга». М., 2001.

25. Самойлов В.О. Биофизика: Учебник для слушателей ВМедА. Л.: Медицина, 1984. С. 48-146.

26. Федин А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга // Материалы науч-практ. конф. «Лечение ишемии мозга». М., 2001. С. 5-23.

27. Цивинский А.Д. Влияние препаратов антиоксидантного типа действия на течение ЧМТ, полученной на фоне интоксикации этанолом: Дис... канд. мед. наук. СПб., 2004. С. 22-26.

28. Челнов И.Г., Черемисин В.Е., Гордеев В.И. Эффективность реамберина 1,5% раствора для инфузий при гнойно-септических заболеваниях у детей.

29. Amoroso P., Greenwood R. Posture and central venous pressure measurement in the circulatory volume depletion. Lancet 1989; 1:258-260.

30. Chien S., Usami S., Skalak R. Blood flow in small tubes. In: Renkin E., Mitchel C, (Ed): Handbook of physiology. Section 2. The CV system. Vol 4. The microcirculation. Bethesda, APS, 1984.

31. De Vries H., Kuiper J., de Boer A. The blood brain barrier neuroinflammatory diseases. Pharmacol Reviews 1997; 49 (2): 143-156.

32. Lee Y., Huang F Y, Shen E. Y. et al. Neurogenic diabetes insipidus in children with hypoxic encephalopathy: six new cases and a review of the literature. Eur. J.

Pediatr. 1996; 155: 245-248.

33. Leiber C. Metabolism of alcohol. Clinics in liver disease, 1998; 2 (4): 673-702.

34. Leker R. R., Teichner A., Grigoriadis N. NAP, a femptomolar-acting peptide, protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. Stroke, 2002; 33: 1085-1194.

35. Upton S.A., Rosenberg P.A. Mechanisms of disease: excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. NEJM 1994; 330: 613-622.

36. Marino P. The ICU book. Copyright©William and Wilkins, 1998. P. 129-193.

37. Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia. Arterioscl. Thromb. and Vasc Biol. 1998; 18: 503-513.

38. Philippon J., Grob R., Dageou F et al. Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine. Acta Neurochir. 1986; 82: 110-114.

39. Sahuquillo J., Poca M. A., Amoros S. Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe injury. Curr. Pharm des. 2001; 7 (15): 1475-1503.

40. Siegal G., Agranoff B., Albers R. Basic Neurochemistry (molecular, cellular and medical aspects), 5th ed, Copyright 1994, Raven Press, NY, 1080 p.

41. Siesjö B. K. Cerebral circulation and metabolism. J. Neurosurgery. 1984; 60: 883-908.

42. Sivaramakrishnan S., Panini S., Romasarma F. Ind. J. Biochem. Biophys. 1983; 20: 23-28.

43. Skeie B., Askanasi J., Rothkopf M. Intravenous fat emulsions and lung function. Review. Crit. Care Med., 1988; 16: 183-193.

44. Suzuki Y, Aggarwal B. & Packer L. Alpha-lipoic acid is a potent inhibitor of NF-Kappa-B activation in human T cells. Biochemical and Biophysical Res. Commun. 1992; 189 (3): 1709-1715.

45. Taylor J.R. Alcohol and strokes, NEJM. 1982; 306: 1111-1121.