Использование реамберина при острых отравлениях психофармакологическими средствами у детей

Л.А. КОВАЛЕНКО*, Г.Н. СУХОДОЛОВА

Кафедра клинической токсикологии Российской медицинской академии постдипломного образования, Москва

The use of reamberini in acute poisonings with psychopharmacological drugs in children

L.A. KOVALENKO, G.N. SUKHODOLOVA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Ключевые слова: *психофармакологические вещества, отравление, реамберин.*

Key words: *psychopharmacological drugs, toxicology, reamberini.*

На сегодняшний день, по данным разных авторов [5, 7, 8], удельный вес больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами (ПФС) составляет 42—52% от общего числа токсикологических больных. Общей особенностью отравлений ПФС является токсическое поражение нервной системы. Но в механизмы действия ПФС включаются также такие факторы, как гипоксия и обменные нарушения, являющиеся причиной формирования необратимых повреждений в различных функциональных системах организма и проявляющиеся в синдроме несостоятельности гомеостаза [1, 2, 4, 6].

Известно, что успех интенсивной терапии при критических состояниях зависит от того, насколько сохранена способность к восстановлению функциональных систем организма для достижения адекватного метаболического и кислородного обеспечения. Поэтому совершенствование интенсивной терапии критических состояний при острых отравлениях ПФС, направленной на коррекцию нарушений тканевого метаболизма, в первую очередь связанных с гипоксией, остается актуальным, особенно в практике детского врача.

Цель исследования — изучение эффективности препарата метаболического действия реамберина в комплексном лечении формирующихся функциональных расстройств у детей в токсикогенной фазе острых отравлений ПФС.

Материал и методы

Наблюдали 43 больных в возрасте 1—3 лет с отравлением ПФС, которые составили 2 группы.

В 1-ю группу вошли 20 пациентов, получавших традиционную комплексную терапию (форсированный диурез с применением глюкозо-солевых растворов, гастроэнтеросорбция). Больным 2-й группы, состоявшей из 23 детей, в лечебный комплекс был включен сбалансированный изотонический инфузионный раствор на основе янтарной кислоты N-метиламмония натрия сукцината, т.е. реамберина. Реамберин назначали парентерально из расчета 10 мл/кг массы в сутки со скоростью введения раствора 4 мл в мин, курсом от 3 до 5 дней. В 2 случаях на фоне введения реамберина у детей отмечалось покраснение кожных покровов, однако при снижении скорости инфузии эта реакция купировалась самостоятельно без дополнительной медикаментозной коррекции.

Во всех случаях при поступлении в стационар на 1-е и 3-и сутки болезни проводилась динамическая оценка функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС), а также запись ЭКГ, исследование газового состава и кислотно-основного состояния капиллярной крови.

Количественные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, критериев точной вероятности Фишера по таблице сопряженности признаков.

Результаты и обсуждение

У всех наблюдавшихся больных при поступлении в стационар отмечались психические и неврологические расстройства, проявляющиеся нарушением сознания (от оглушения до комы), снижением общей активности и изменениями мышечного тонуса.

Дальнейшее их наблюдение показало, что реамберин оказывает достаточно выраженный нейропротективный эффект (табл. 1). На фоне проводимой терапии в обеих группах больных наблюдалось выраженное улучшение состояния с регрессом психоневрологической симптоматики.

Однако при сравнении двух групп пациентов были выявлены некоторые различия: во 2-й группе к концу

© Л.А. Коваленко, Г.Н. Суходолова, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:6:21

Тел.: +7 (495) 621-9646

Таблица 1. **Влияние лечения на функциональное состояние ЦНС у детей с острыми отравлениями ПФС**

Клинический признак			1-я группа (n=20)			2-я группа (n=23)		
			исходно	1-е сутки	3-и сутки	исходно	1-е сутки	3-и сутки
Уровень сознания	ясное	n	0	10	17	0	14	23*
		%	—	50	85	—	61	100*
	оглушение	n	6	5	3	8	6	0
		%	30	25	15	35	26	—
	сопор	n	7	3	0	8	3	0
		%	35	15	—	35	13	—
	кома	n	7	2	0	7	0	0
		%	35	10	—	30	—	—
Активность	норма	n	0	2	8	0	9*	15
		%	—	10	40	—	39*	65
	снижена	n	20	18	12	23	14*	8*
		%	100	90	60	100	61*	35*
Мышечный тонус	норма	n	4	7	17	5	20*	23*
		%	20	35	85	22	87	100*
	снижен	n	16	13	3	18	3*	0
		%	80	65	15	78	13*	—

* — достоверные различия показателя по сравнению с 1-й группой по критериям Фишера (p<0,05).

Таблица 2. **Сравнительный анализ эффективности терапии при острых отравлениях ПФС у детей**

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=23)
Длительность неврологических расстройств, ч	17,70±1,63	15,40±1,51
Длительность пребывания на реанимационной койке, ч	55,13±4,21	42,65±3,51*
Длительность пребывания в стационаре, дни	5,51±0,15	4,33±0,47*

* — достоверные различия показателя по сравнению с 1-й группой больных (p<0,05 по Стьюденту).

первых суток заболевания отмечалось восстановление сознания у 61% больных, в остальных случаях имели место оглушение и сопор — в 26 и 13% случаев соответственно, однако эти данные не имели достоверной значимости. Уже на 3-и сутки болезни в этой группе отмечалась достоверно значимая по сравнению с 1-й группой динамика в функциональном состоянии ЦНС; восстановление сознания наблюдалось у 100% детей. В то же время у 10% больных 1-й группы в течении первых суток сохранялось угнетение сознания в виде комы, в отличие от больных, получавших в комплексной терапии реамберин; и даже к 3-м суткам болезни ясное сознание наблюдалось лишь в 85% случаев. Возможно, этот факт связан с более выраженными проявлениями церебрального гипоксического синдрома у больных 1-й группы.

По мере восстановления сознания у детей отмечалась и нормализация мышечного тонуса. Во 2-й группе на 1-е сутки от момента госпитализации удовлетворительный мышечный тонус был зарегистрирован у 87% детей, у больных 1-й группы — в 65% случаев. То есть во 2-й группе частота регистрации нормального мышечного тонуса в 1-е сутки болезни была достоверно значимо выше по сравнению с пациентами 1-й группы.

Учитывая, что в процессе реализации «химической травмы» при острых отравлениях ПФС органом-мишенью всегда является ЦНС, у детей в соматогенной фазе имеют место нарушения высшей нервной деятельности в виде астенического синдрома. Однако необходимо отметить, что по результатам клинического наблюдения на фоне использования реамберина у наблюдаемых нами пациентов уменьшались проявления астении. У пациентов 1-й группы отмечались повышенная утомляемость, слабость, расстройства сна (трудность засыпания) и плаксивость. Больные 2-й группы, напротив, были менее плаксивы и раздражительны, у них отмечались более продолжительный сон и быстрое засыпание.

На нейропротективное влияние реамберина также указывает и динамика неврологических расстройств (табл. 2), хотя межгрупповые различия в длительности нарушений сознания у наблюдаемых пациентов не достигали степени статистической достоверности.

Средние значения длительности неврологических расстройств у пациентов 2-й группы были ниже, в этой группе среднее время функциональных расстройств ЦНС составило 15,40±1,51 ч, а у пациентов 1-й группы — 17,70±1,63 ч. Применение реамберина у детей при острых отравлениях ПФС позволило достоверно значимо сократить сроки пребывания больных в стационаре и на реанимационной койке, что, по всей вероятности, можно связать не только с нейропротективным эффектом препарата, но и с его дезинтоксикационной способностью.

Выраженность изменений, развившихся при гипоксических состояниях у детей, приведена в табл. 3, в которой отражено состояние газообмена и кислотно-основного равновесия у детей при использовании реамберина в комплексной терапии.

Как видно из табл. 3, в 1-й группе больных, получавших стандартную инфузионно-детоксикационную терапию, в течение первых суток оставались достоверно значимо сниженными по сравнению с нормой показатели

Таблица 3. **Динамика показателей газообмена и кислотно-основного состояния у детей при острых отравлениях ПФС в зависимости от проводимой терапии**

Показатель	Норма	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=23)	
		исходно	1-е сутки	исходно	1-е сутки
pH	7,35—7,45	7,40±0,01	7,45±0,01	7,41±0,01	7,42±0,01
pCO_2, мм рт.ст.	36—43	34,21±1,96	31,37±0,83*	34,88±1,17	38,80±0,80
pO_2, мм рт.ст.	90—100	80,06±2,37*	83,85±2,26*	82,55±2,08*	90,63±2,81
HCO_3, ммоль/л	18,5—26,0	21,96±0,82	23,27±0,39	23,02±0,63	22,83±0,22
BE, ммоль/л	от –0,98 до 3,26	–3,21±0,99*	–1,39±0,22	–3,04±0,50*	1,24±0,28
Лактат, ммоль/л	0,5—1,6	2,28±0,32*	1,80±0,20	2,30±0,24*	1,49±0,21
Сатурация, %	95—98	93,07±0,33	95,59±0,31	92,62±0,44	96,09±0,80

* — достоверные различия показателя по сравнению с нормой (p<0,05 по Стьюденту).

Таблица 4. **Динамика некоторых показателей ЭКГ у детей с острыми отравлениями ПФС в зависимости от проводимой терапии**

ЭКГ		1-я группа (n=20)		2-я группа (n=23)	
		исходно	3-и сутки	исходно	3-и сутки
Синусовая тахикардия	n	20	6	23	2*
	%	100	30	100	8,6*
НБПНПГ	n	5	3	5	1*
	%	25	15	22	4,3*
Синдром ранней реполяризации	n	3	1	2	—
	%	15	5	8,6	—
Метаболические изменения в миокарде	n	1	7	14	4*
	%	65	35	61	17*
Гипокалиемия	n	6	2	5	—
	%	30	10	22	—

* — достоверные различия по сравнению с 1-й группой по критериям точной вероятности Фишера (p<0,05).

кислородного баланса pO_2 — до 83,85±2,26 мм рт.ст., а также имело место снижение pCO_2 — до 31,37±0,83 мм рт.ст. и BE — до –1,39±0,22 ммоль/л.

Таким образом, у наблюдавшихся детей этой группы сохранялся умеренный респираторный алкалоз в сочетании с метаболическим ацидозом. В этой группе также оставался повышенным уровень лактата в крови, что указывало на сохраняющуюся тканевую гипоксию. В то же время результаты исследования крови больных 2-й группы, напротив, указывали на нормализацию кислородного баланса. Парциальное напряжение кислорода при поступлении этих больных в стационар составляло 82,55± 2,08 мм рт.ст., а средние значения сатурации были 92,62±0,44%. Имела место гипокапния (pCO_2 — 34,88± 1,17 мм рт.ст.), отмечалось достоверно значимое по сравнению с нормой увеличение средних значений лактата. Однако уже к концу первых суток после однократного введения расчетной дозы реамберина средние значения pO_2 достигали 90,63±2,81 мм рт.ст., сатурация повышалась до 96,09±0,80% и pCO_2 — до 38,80±0,80 мм рт.ст. При этом происходила полная нормализация BE и лактата. То есть у пациентов, получавших в комплексной терапии реамберин, отмечалась нормализация кислородного баланса.

В работах некоторых авторов [8] доказано, что при острой химической травме, в том числе и при отравлениях ПФС, развиваются функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе, одно из которых — нарушение метаболизма в миокарде. В возникновении и развитии метаболических изменений в миокарде существенное значение имеет даже незначительное и непродолжительное по времени нарушение энергетического баланса в кардиомиоцитах и гипоксия.

Учитывая, что реамберин по классификации Т.Г. Кожока [3] относится к субстратам энергетического обмена, мы сочли целесообразным провести анализ ЭКГ в наблюдаемых группах больных с целью определения метаболической эффективности препарата. Результаты проведенного анализа отражены в табл. 4. Из нее видно, что на момент поступления в обеих группах при регистрации ЭКГ отмечалась синусовая тахикардия, обусловленная увеличением активности симпатического тонуса на фоне острого химического стресса и гипоксии. Имели место также признаки вегетативной дизрегуляции (неполная блокада правой ножки пучка Гиса — НБПНПГ— и синдром ранней реполяризации) и гипокалемия. Более чем в 60% случаев у больных наблюдался ряд неспецифических электрокардиографических изменений, указывающих на метаболические расстройства в миокарде разной степени выраженности. В основном это проявлялось смещением сегмента ST ниже изолинии и уплощением зубца Т в грудных отведениях.

Для профилактики и коррекции метаболических нарушений в стандартную инфузионную терапию входит внутривенное капельное введение рибоксина (инозин), который активизирует метаболические процессы в миокарде, оказывая положительное действие на обменные процессы в сердечной мышце. В обеих наблюдаемых группах на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, что проявлялось в положительной динамике электрокардиограммы.

Однако сравнительный анализ эффективности проводимой терапии в наблюдаемых группах больных показал, что сочетанное использование рибоксина и реамбе-

рина в качестве метаболического и энергетического корректора оказалось более эффективным. Во 2-й группе на 3-и сутки от момента заболевания тахикардия регистрировалась только в 8,6% случаев в отличие от пациентов 1-й группы (30%), достоверно значимо уменьшились признаки вегетативной дизрегуляции и метаболических изменений в миокарде. Частота регистрации метаболических нарушений в миокарде на 3-и сутки у больных во 2-й группе была в 2 раза ниже.

Полученные в настоящем исследовании результаты могут быть обобщены в виде следующих выводов: 1) включение реамберина в комплексную терапию острых отравлений ПФС у детей позволяет ускорить сроки регресса клинических симптомов, характеризующих функциональное состояние ЦНС в раннем периоде заболевания, и уменьшить проявления астенического синдрома; 2) реамберин положительно влияет на состояние кислородного обеспечения организма; 3) применение реамберина в комбинации с рибоксином позволяет в значительной степени снизить дисметаболические нарушения и за счет этого улучшить функциональное состояние миокарда; 4) использование в инфузионно-детоксикационной терапии реамберина существенно сокращает сроки пребывания больных на реанимационной койке и в стационаре, что свидетельствует о его детоксикационном эффекте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ильяшенко К.К.* Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. М 2010; 300.
2. *Калмансон М.Л.* Гипоксия и ее коррекция у больных с острыми отравлениями ядами нейротропного действия: Автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб 2001; 40.
3. *Кожока Т.Г.* Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М 2007.
4. *Лужников Е.А.* Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов. Справочник. М 2001; 135—140.
5. *Лужников Е.А., Суходолова Г.Н.* Клиническая токсикология: учебник. 4-е изд. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2008; 576.
6. *Лукьянова Л.Д.* Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. М: Пущино 2001; 56—69.
7. *Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Хонелидзе Р.С. и др.* Острые отравления как один из ведущих факторов заболеваемости населения Российской Федерации. Тезисы докладов 2-го съезда токсикологов России. М 2003; 399—394.
8. *Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Хонелидзе Р.С. и др.* Современное состояние острой заболеваемости химической этиологии в Российской Федерации. Токсикол вестн 2004; 3: 2—6.