

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУКЦИНАТ-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИНА

Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, А. А. Шульдяков¹

Проведено сравнительное исследование эффективности традиционной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) и комплексной терапии с использованием сукцинат-содержащего препарата реамберина. Введение в состав инфузионной терапии больных ОКИ реамберина (1,5% раствор) приводит к более быстрому купированию основных проявлений интоксикации и гастроэнтерита, нормализации лейкоцитарного индекса интоксикации, коррекции основных показателей агрегации тромбоцитов, что позволяет рекомендовать использование реамберина при лечении больных ОКИ.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции; сукцинат-содержащие препараты; реамберин; интоксикация; лейкоцитарный индекс интоксикации; агрегационная активность тромбоцитов

ВВЕДЕНИЕ

В решении проблемы острых кишечных инфекций (ОКИ), которые в России занимают второе место по распространенности среди инфекционной патологии и могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний [2], большое значение имеет оптимизация патогенетической терапии.

Один из основных синдромов ОКИ – синдром интоксикации – формируется под воздействием эндотоксина грамотрицательных бактерий и усугубляется эндотоксикозом, развивающимся вследствие дисметаболических сдвигов. Нарушение обмена веществ приводит к увеличению скорости протекания реакций в цикле Кребса, в частности, окисления субстратов, что сопровождается ростом энергетических потребностей организма. Синдром эндогенной интоксикации сопровождается выраженными изменениями ряда показателей гомеостаза, в том числе гемореологических и гемодинамических, приводящих к снижению перфузии ткани и развитию гипоксии, ацидоза [9]. Для коррекции метаболических, гемореологических нарушений при ОКИ актуален поиск препаратов, обладающих комплексным действием. Перспективным с этих позиций представляется использование препаратов, содержащих янтарную кислоту, являющуюся одним из метаболитов цикла Кребса, экзогенное поступление которой восстанавливает процессы энергообмена [5].

Янтарная кислота, представленная в организме в виде аниона (сукцината), содержится в препарате реамберин, дезинтоксикационное, антигипоксическое и антиоксидантное действие которого доказано в клинических исследованиях [1, 6, 8]. Показано, что при введении в комплексную терапию детей с ОКИ инфузий раствора реам-

берина быстрее купируются клинические и лабораторные показатели токсикоза [5, 8] и метаболического ацидоза [5], снижается активность перекисного окисления липидов [8], улучшаются реологические свойства крови [9]. Влияние реамберина на тромбоцитарное звено гемостаза при ОКИ, которое в первую очередь страдает из-за накопления под действием эндотоксина бактерий тромбоксана А₂ [3, 4], не описано. В то же время, в эксперименте показано, что сукцинат-содержащие препараты могут оказывать прямое действие на систему гемостаза. Так, добавление к плазме доноров реамберина (*in vitro*) приводило к развитию антиагрегантного эффекта (снижение скорости склеивания тромбоцитов между собой) и фибринолиза [7].

Цель настоящей работы – оптимизация методов патогенетической терапии больных ОКИ за счет использования сукцинат-содержащего препарата реамберин на основе оценки клинической эффективности и состояния агрегационной активности тромбоцитов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клиничко-лабораторное обследование 136 пациентов с ОКИ в среднетяжелой и тяжелой форме, госпитализированных в 18-ое отделение МУЗ ГКБ №2 г. Саратова в апреле-ноябре 2011 г.

Больных включали в исследование по следующим критериям: установленный клинически диагноз ОКИ; возраст пациентов от 18 до 60 лет; отсутствие указаний в анамнезе на наличие тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний, отсутствие онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, туберкулеза, алкогольной и наркотической зависимости; беременности, периода кормления грудью.

Все больные были рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по возрастному и половому составу, тяжести течения ОКИ. 65 пациентов получали традиционную терапию, в том числе инфузии глюкозо-солевых растворов

¹ Кафедра инфекционных болезней (зав. – проф. А. А. Шульдяков) ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

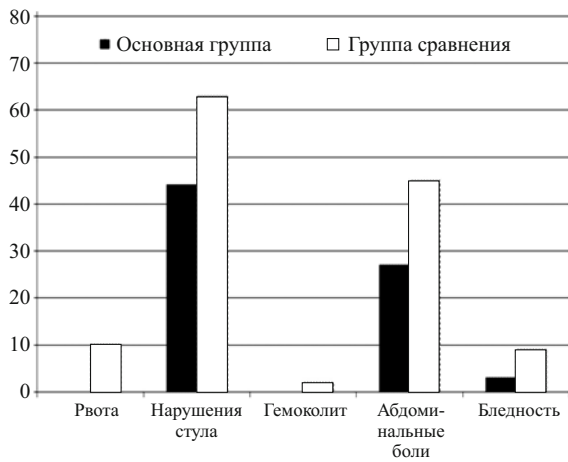


Рис. 1. Частота встречаемости симптомов ОКИ на 3 день терапии (в %).

(группа сравнения). У 71 больного в комплексной инфузионной терапии был использован 1,5% раствор реамберина из расчета 10 мг/кг массы тела (основная группа). Объем инфузий в обеих группах был сопоставим. Реамберин является зарегистрированным лекарственным средством (регистрационный номер Р №001048/01 от 15.07.2009), содержит меглумина натрия сукцинат в качестве активного компонента и вспомогательные вещества – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид, натрия гидроксид. Имеет осмолярность, соответствующую нормальной осмолярности плазмы крови человека [6]. Все исследования проводили до, в процессе и после курса инфузионной терапии.

Критериями эффективности являлись: динамика клинических проявлений ОКИ и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), который вычисляли по формуле Я. Я. Кальф-Калифа, при этом нормальными считались значения ЛИИ от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$; нормализация агрегационной активности тромбоцитов. Агрегацию тромбоцитов определяли методом, предложенным З. А. Габбасовым и соавторами, при помощи лазерного анализатора агрегации (фирма "Biola Ltd."), сопряженно с компьютером.

Для определения показателей агрегационной способности тромбоцитов обследована группа из 20 доноров, сопоставимая по возрастному и половому составу с основной группой (25 человек, получавших в составе комплексной инфузионной терапии реамберин) и группой сравнения (20 пациентов, получавших традиционную терапию).

При статистической обработке использовали непараметрические методы: для сравнения двух независимых групп рассчитывал статистический критерий χ^2 с поправкой Йетса и Т-критерий теста Манна-Уитни; для сравнения зависимых групп – критерий МакНемара (пакет программ Statistica 9.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке клинических проявлений ОКИ в динамике выяснилось, что, если на момент поступления группы были сопоставимы по встречаемости симптомов ($p > 0,05$), то уже на третий день терапии наблюдались

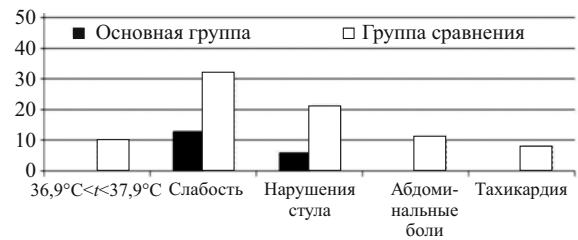


Рис. 2. Частота встречаемости симптомов ОКИ на 5 день терапии (в %).

статистически значимые различия между группами по частоте встречаемости нарушений стула, абдоминальных болей, которые выявлялись чаще в группе сравнения в 1,43; 1,67 раз соответственно (рис. 1). Рвота к 3-му дню лечения купировалась у всех пациентов, получавших реамберин, и сохранялась у 10% больных на традиционной терапии.

На 5-й день лечения у больных, не получавших реамберин, чаще встречались: слабость (в 2,46 раза), нарушение стула (в 1,43 раза), рис. 2.

Повышение температуры тела до 38 °С, абдоминальные боли и тахикардия у пациентов, получавших в составе инфузионной терапии реамберин, не отмечались, в то время как в группе сравнения эти симптомы были выявлены у 10, 11 и 8% больных соответственно.

О дезинтоксикационном эффекте реамберина свидетельствует и динамика ЛИИ, который к концу терапии достиг нормальных значений в основной группе у 40%, в группе сравнения – у 18% больных ($p = 0,0014$).

Общее количество тромбоцитов у пациентов было в пределах нормы ($210 \cdot 10^9 \pm 43,2 \cdot 10^9$), без существенных различий в группах. При этом развитие ОКИ у большинства больных сопровождалось активацией агрегационной способности тромбоцитов: значимо увеличивались максимальный размер тромбоцитарных агрегатов (в 1,7 раза) и максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов (в 1,97 раза). Максимальная степень агрегации и максимальная скорость агрегации возрастали в 1,4 и 1,3 раза соответственно (таблица).

После проведенной терапии отмечается снижение показателей агрегационной активности тромбоцитов как в основной группе, так и в группе сравнения (таблица), приближаясь к показателям здоровых людей по максимальному размеру образующихся тромбоцитарных агрегатов и максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов ($p > 0,05$). Максимальная степень агрегации и максимальная скорость агрегации у пациентов, не получавших реамберин, была ниже (значимо по первому показателю с $Z = 2,04$ и $p = 0,045$), чем в основной группе, что, по-видимому, связано с развитием у части больных гипокоагуляции, как проявления фазового характера изменений в системе гемостаза, запускаемых действием эндотоксина грамотрицательных бактерий, протекающих по типу тромбогеморрагического синдрома [3, 4]. Назначение реамберина пациентам основной группы сопровождалось нормализацией максимальной степени и скорости агрегации к завершению терапии. По показателю "максимальная степень агрегации" различия между группами к этому времени были значимыми.

Показатели агрегации тромбоцитов у здоровых людей и больных ОКИ, получавших традиционную терапию и комплексное лечение с применением реамберина

Показатель агрегации	Здоровые доноры	Группа сравнения, n = 20		Основная группа, n = 25		p Z*
		До терапии	После курса терапии	До терапии	После курса терапии	
Максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов, у.е.	1,9 (1; 2,1)	3,14 (2,4; 3,7)	2,5 (2,1; 2,8)	3,2 (2,4; 3,7)	2,18 (1,8; 2,7)	p = 0,167906 Z = 1,37
Максимальная скорость образования наибольших тромбоцитарных агрегатов, у.е.	1,85 (1; 2,0)	3,65 (1,6; 5,1)	2,1 (1,5; 3,1)	3,9 (1,6; 5,1)	2,19 (1,4; 3,2)	p = 0,818226 Z = 0,22
Максимальная степень агрегации, %	51,8 (43; 53,4)	70 (58,4; 88,3)	40,5 (35,7; 45,5)	68,9 (58,4; 88,3)	55,9 (41,7; 57,8)	p = 0,030240 Z = 2,16
Максимальная скорость агрегации, % мин	41 (39,1; 42)	50,6 (38,3; 59,1)	33,9 (23,8; 46,3)	53,1 (38,3; 59,1)	43,3 (34,7; 72,4)	p = 0,065972 Z = 1,83

Примечание. В каждом случае приведены средняя величина (медиана – Ме), нижний и верхний квартили (25%;75%). *Z – значение Т-критерия теста Манна-Уитни при сравнении основной группы и группы сравнения; p – уровень статистической значимости различий при вычислении Т-критерия теста Манна-Уитни при сравнении основной группы и группы сравнения.

Учитывая имеющиеся данные о том, что при повышении функциональной активности тромбоцитов наблюдается увеличение образования в них малонового диальдегида, а дезагрегация сопровождается уменьшением его синтеза [4], а также способность реамберина снижать активность перекисного окисления липидов [1, 8], можно предположить, что именно антиоксидантное действие данного препарата является одним из механизмов регуляции тромбоцитарного гемостаза при назначении реамберина больным с ОКИ. Другим возможным механизмом влияния реамберина на агрегацию тромбоцитов является его способность быстро снижать интенсивность интоксикации [5, 6, 8], запускающей и поддерживающей формирование гемореологических нарушений [9].

Назначение реамберина не сопровождалось побочными явлениями и, в основном, хорошо переносилось пациентами. У 3 больных отмечалась реакция в виде гиперемии лица и чувства жара, связанная с быстрым введением препарата. В последующем она не повторялась.

ВЫВОДЫ

1. Введение в состав комплексной инфузионной терапии больных острыми кишечными инфекциями реамберина (1,5% раствор) приводит к более быстрому купированию основных проявлений интоксикации и гастроэнтерита, а также нормализации лейкоцитарного индекса интоксикации.

2. Реамберин оказывает корригирующее влияние на состояние тромбоцитарного гемостаза, нормализуя основные показатели агрегации тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, *Клиническая фармакология реамберина (очерк): Пособие для врачей*, СПб. (2005).
2. Государственный доклад “О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году”; с.319.
3. Ю. А. Коннова, *Автореф. дис. к-та мед. наук*, Москва (2007).
4. Г. Х. Мургазина, *Автореф. дис. к-та мед. наук*, СПб. (2004).
5. А. А. Плоскирева, А. В. Горелов, С. Н. Жучкова и др., *Инфекционные болезни*, № 1, 50 – 55 (2012).
6. *Реамберин в клинической практике. Исследования, проведенные в 2005–2007 годах: Практическое руководство для врачей ОРИТ*, М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко (ред.), СПб. (2007).
7. А. А. Скоромец, В. В. Никитина, Б. А. Барышев, *Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова*, № 4, 132–136 (2003).
8. О. В. Тихомирова, М. Г. Романцов, Е. В. Михайлова, Л. В. Говорова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 9, 28 – 33 (2010).
9. Т. К. Чудакова, *Автореф. дис. к-та мед. наук*, Саратов (2007).

Поступила 13.06.12

EFFICACY OF PATHOGENETIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE GASTROINTESTINAL INFECTIONS USING SUCCINIC ACID DERIVATIVES (REAMBERIN)

E. O. Tikhonova, E. P. Lyapina, and A. A. Shul'dyakov

Saratov State Medical University, ul. B. Kazach'ya 112, Saratov, 4100012, Russia

Comparative study of efficacy of the official therapy of acute gastro-intestinal infections (65 patients) and a complex therapy using a succinic acid derivative reamberin (71 patients) has been carried out. It is established that the introduction of reamberin into infusion therapy in patients with acute gastro-intestinal infections leads to a faster reduction of basic symptoms of intoxication and gastroenteritis, normalization of leukocyte intoxication index, and correction of basic indices of thrombocytes aggregation. These results allow reamberin 1.5% infusion to be recommended for the treatment of patients with acute gastro-intestinal infections.

Keywords: acute gastrointestinal infections; succinic acid derivatives; reamberin; thrombocytes