

**Белорусская медицинская академия последипломного образования**

**Реамберин  
как антиоксидантный  
метаболический корректор  
окислительного стресса у больных  
с тяжелой термической травмой**

**Г.В. Илюкевич, О.Н. Почепень, О.И. Светлицкая, Т.М. Юрага**

*Реамберин как антиоксидантный метаболический корректор  
окислительного стресса у больных с тяжелой термической травмой*

---

Актуальность проблемы термической травмы определяется ее высокой распространенностью среди всех возрастных групп населения. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении данной патологии, летальность среди тяжелообожженных даже в специализированных стационарах составляет по данным различных авторов от 20 до 70 % в зависимости от ряда отягощающих факторов. Данная ситуация в значительной степени объясняется сложностью и многообразием патогенетических механизмов, лежащих в основе развития, течения и исхода тяжелых ожогов. Противоречивость в оценке различных патогенетических механизмов течения термической травмы, не всегда эффективные, а зачастую и неудовлетворительные результаты ее лечения, заставляют исследователей и клиницистов расширять спектр методов диагностики и лечения этого грозного состояния [2, 8, 12].

Более глубокая разработка проблемы ожогов в целом, внедрение методов интенсивной терапии позволили снизить летальность при развитии ожогового шока, однако практически не повлияли на исход заболевания при формировании сепсиса и синдрома органной дисфункции. В последние годы было показано, что в основе развития любого критического состояния лежит нарушение баланса прооксидантных и антиоксидантных систем, получившее название «окислительного стресса» [6, 7]. Основными механизмами его формирования при тяжелых ожогах являются расстройства общего кровообращения и микроциркуляции, гипоксия и эндогенная интоксикация, инфекция. В остром периоде ожоговой травмы на фоне повышенной сосудистой проницаемости и секвестрации плазмы в интерстициальное пространство формируется относительная и абсолютная гиповолемия, централизация кровообращения. Последняя имеет приспособительный характер, обеспечивая адекватный кровоток в приоритетных органах (мозг, сердце, легкие), но одновременно приводит к существенным нарушениям регионарного и периферического кровотока. Нарастающие нарушения микроциркуляции сопровождаются тканевой гипоксией, активацией анаэробного гликолиза, образованием активных форм кислорода (АФК), которые одновременно запускают процессы свободнорадикального окисления с последующим повреждением клеточных мембран и гибелью клетки. Подобные окислительные реакции идут с образованием токсических метаболитов, в том числе и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые в норме нейтрализуются в достаточной степени многокомпонентной антиоксидантной системой организма (АОС). Существенный вклад в формирование окислительного стресса вносит и микробный фактор. Массивный выброс в кровоток микробных липополисахаридов сопровождается и активацией нейтрофилов и макрофагов, образованием активных форм кислорода, активацией ПОЛ [5].

В общих чертах формирование состояния окислительного стресса при термической травме рассматривается как последовательные звенья патологической цепи – расстройства кровообращения и микроциркуляции, кислородное голодание, эндогенная интоксикация, микробная нагрузка → гиперпродукция АФК и интенсификация процессов ПОЛ → истощение АОС и развитие

антиоксидантной недостаточности → окислительный стресс. В этой связи большой интерес представляет возможность использования при тяжелых ожогах препаратов патогенетической направленности и в первую очередь реамберина, поскольку в последние годы появились сообщения об его антигипоксантном, антиоксидантном и мембраностабилизирующем действии при ряде критических состояний [1, 3, 6].

Целью работы явилось оценка нарушений в системе ПОЛ-АОС у больных с тяжелой термической травмой и возможность метаболической коррекции окислительного стресса инфузией 1,5% раствора реамберина.

**Материал и методы.** Работа выполнена на базе отделения интенсивной терапии и реанимации Республиканского ожогового центра. В соответствии с задачами проведены исследования у 28 больных (23 мужчины и 5 женщин) с тяжелой термической травмой. Все больные были разделены на 2 клинические группы: 1-я группа (15 пациентов), которым в комплексную интенсивную терапию включались инфузии реамберина и 2-я (13 пациентов), которым в интенсивной терапии реамберин не использовался.

Рандомизация осуществлялась путем случайного включения в группу. Сопоставимость результатов обеспечивалась исключением из группы исследований пациентов, имеющих тяжелую соматическую патологию, отсутствием достоверных различий между группами по возрасту (исключались пациенты моложе 16 и старше 55 лет), отсутствием достоверных различий по площади и глубине термического поражения (исключались пациенты с индексом Франка менее 50 и более 150 ЕД).

Все пациенты находились в периоде острой токсемии, больные в состоянии ожогового шока в исследование не включались.

Реамберин вводили с 3-их суток заболевания на фоне базисной интенсивной терапии в дозе 400 мл 1,5% раствора 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Для количественной характеристики ПОЛ использовались показатели УФ-поглощения липидных экстрактов при длине волны 233 нм и 278 нм, соответствующие поглощению соединениями с конъюгированным типом связи (диен-конъюгаты ДКО<sub>233</sub>) и диенкетонной конфигурации (диенкетоны ДКЕ<sub>278</sub>) [4, 11]. Расчет проводили в единицах оптической плотности на 1 мл плазмы крови. В плазме крови определяли также содержание малонового диальдегида (МДА) [9]. О состоянии АОС судили по содержанию альфа-токоферола (α-ТФ) и ретинола (РЕТ). Содержание α-ТФ и РЕТ в плазме крови исследовали в одной пробе методом спектрофлуориметрии [10]. Данные показатели исследованы в плазме и 15 доноров.

Забор крови у пациентов обеих клинических групп осуществлялся при поступлении в стационар и в динамике на 3, 5 и 7-е сутки заболевания.

Для оценки достоверности полученных результатов весь цифровой материал подвергали статистической обработке. Во всех статистических совокупностях определяли среднюю арифметическую величину (M), среднюю ошибку

**Реамберин как антиоксидантный метаболический корректор окислительного стресса у больных с тяжелой термической травмой**

средней арифметической ( $m$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\delta$ ). Обработка данных производилась с помощью программного обеспечения фирмы «Microsoft»: реляционной базы данных «Access-97» и электронных таблиц «Excel-97». Различия считали достоверными при  $P < 0,05$ .

Анализ клинической эффективности терапии включал частоту развития и длительность делириозного состояния, пневмонии, сепсиса, длительность пребывания в критическом состоянии (к/дни в отделении реанимации и интенсивной терапии), а также летальность.

**Результаты и обсуждение.** Данные о содержании в плазме крови доноров и больных с тяжелой термической травмой в 1 и 2 клинических группах продуктов ПОЛ приведены в табл. 1.

**Таблица 1. Состояние системы перекисного окисления липидов плазмы крови больных с термической травмой 1 и 2 клинических групп при поступлении и на 3, 5 и 7 сутки лечения**

Показатель	Клин. группы	При поступлении	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
ДКО <sub>233</sub> , ед/мл	1 группа	1,85±0,01*	1,62±0,03*	1,45±0,02*	1,42±0,01 **
	2 группа	1,61±0,04*	1,63±0,03*	2,68±0,02* **	2,68±0,04* **
	Доноры	1,165±0,062			
ДКЕ <sub>278</sub> , ед/мл	1 группа	0,39±0,05*	0,22±0,01*	0,20±0,02*	0,12±0,02* **
	2 группа	0,23±0,07*	0,20±0,05*	0,26±0,03*	0,17±0,01* **
	Доноры	0,087±0,009			
МДА, мкмоль/л	1 группа	8,33±0,12*	8,48±0,11*	7,42±0,21* **	7,23±0,09* **
	2 группа	8,31±0,01*	8,51±0,04*	8,83±0,02* **	8,11±0,01* **
	Доноры	6,250±0,213			

Примечания: \* - достоверность различий показателей по отношению к донорам ( $P < 0,05$ ).

\*\* - достоверность различий результатов между группами ( $P < 0,05$ )

Как видно из табл.1. у больных с термической травмой и 1 и 2 клинических групп отмечается достоверное увеличение в плазме крови уровня как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ. Так, оценка гидроперекисей липидов в плазме крови выявила их повышение: уже на третьи сутки заболевания содержание ДКО было выше, чем у доноров почти на 40% ( $P < 0,05$ ), а ДКЕ на 120% ( $P < 0,05$ ), а также возрастание на 36% концентрации одного из конечных продуктов ПОЛ – МДА. Такое существенное возрастание концентраций ДКЕ и ДКО указывает на интенсификацию свободнорадикальных окислительных процессов (СРО).

Как известно, ДКЕ и ДКО являются промежуточными метаболитами высокоскоростных реакций СРО, которые подвергаются превращениям в конечные токсические продукты (МДА) или разлагаются под действием антиоксидантных систем. Определенный интерес в этом плане представляло изучение дальнейшего изменения данных показателей на фоне проводимой терапии без и с применением реамберина. Сравнение динамики изменения уровней ДКО и ДКЕ у больных обеих клинических групп на 5 и 7 сутки заболевания выявило существенную разницу: у больных 2 клинической группы отмечен по сравнению с 3 сутками существенный рост уровней ДКО (с  $1,63 \pm 0,03$  ед/мл до  $2,68 \pm 0,04$  ед/мл на 5 и 7-е сутки или на 64%,  $P < 0,05$ ) и ДКЕ (с  $0,20 \pm 0,05$  ед/мл до  $0,26 \pm 0,03$  ед/мл на 5 сутки или на 30 %,  $P < 0,05$ ). У больных же 1 клинической группы после проведенной интенсивной терапии с реамберинотерапией наоборот отмечено снижение ДКО на 12% (с  $1,62 \pm 0,03$  ед/мл до  $1,45 \pm 0,02$  ед/мл на 5 и до  $1,42 \pm 0,01$  ед/мл на 7-е сутки,  $P < 0,05$ ) и ДКЕ соответственно на 10 и 83% (с  $0,22 \pm 0,01$  ед/мл до  $0,20 \pm 0,02$  ед/мл на 5 и до  $0,12 \pm 0,02$  ед/мл на 7-е сутки,  $P < 0,05$ ). Данная тенденция наблюдается и в динамике содержания МДА в плазме больных двух клинических групп.

Анализ полученных данных о содержании ДКО, ДКЕ и МДА у больных 2 клинической группы свидетельствует о сохраняющемся и даже в некоторой степени усиливающимся процессе перекисного окисления липидов в плазме крови больных с тяжелыми ожогами. Проведение же комплексной интенсивной терапии с включением реамберина у больных 1 клинической группы и снижение на ее фоне уровня продуктов ПОЛ свидетельствует о четко наметившейся тенденции к нормализации процесса перекисного окисления липидов.

Для характеристики антиоксидантного статуса изучены уровни ретинола и  $\alpha$ -токоферола в плазме крови больных с термической травмой обеих клинических групп. Полученные данные представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Динамика изменения уровня ретинола и  $\alpha$ -токоферола плазмы крови больных с термической травмой 1 и 2 клинических групп при поступлении и на 3, 5 и 7 сутки лечения**

Показатель	Клин. группы	При поступлении	3-и сутки	5 – е сутки	7-е сутки
РЕТ, мкмоль/л	1 группа	$2,91 \pm 0,03$	$3,53 \pm 0,11^*$	$2,81 \pm 0,41$	$3,51 \pm 0,08^*$
	2 группа	$3,20 \pm 0,07$	$5,12 \pm 0,12^{**}$	$2,21 \pm 0,23$	$1,18 \pm 0,02^* **$
	Доноры	$2,90 \pm 0,39$			
ТФ, мкмоль/л	1 группа	$1,31 \pm 0,06^*$	$1,27 \pm 0,08$	$2,31 \pm 0,07^*$	$3,41 \pm 0,09^*$
	2 группа	$1,32 \pm 0,03^*$	$1,06 \pm 0,04^* **$	$1,41 \pm 0,1^* **$	$2,26 \pm 0,21^* **$
	Доноры	$20,23 \pm 1,7$			

Примечания: \*- достоверность различий показателей по отношению к донорам ( $P < 0,05$ ).

\*\* - достоверность различий результатов между группами ( $P < 0,05$ )

Представленные в табл.2 данные свидетельствуют о нарушении АОС у больных с тяжелой термической травмой. При поступлении уровень РЕТ достоверно не различался между группами. На 3 сутки наблюдался рост уровня РЕТ, причем более значительный у больных 2 группы, что расценено нами как компенсаторная реакция на повышенное содержание ДКО, ДКЕ и МДА. На 5 сутки уровень РЕТ в плазме крови больных обеих групп снизился, однако темпы его снижения были различны: в 1 группе на фоне применения реамберина на 20%, в группе без его использования – на 57% ( $p < 0,05$ ). Совершенно противоположная направленность в динамике изменения данного показателя отмечена нами к 7 суткам. Так, у больных 1 группы отмечался некоторый рост концентрации РЕТ, в то время как у больных 2 группы продолжалось дальнейшее его снижение, свидетельствующее об истощении АОС у больных не получавших реамберин.

Еще более заметные нарушения отмечены в изменении уровня ТФ. Уже при поступлении в обеих группах имело место резкое снижение ТФ, которое, несмотря на проводимую терапию, сохранялась и к 3 суткам ( $1,27 \pm 0,08$  и  $1,06 \pm 0,04$  мкмоль/л). Интересные закономерности выявлены в дальнейшей динамике показателя. Так, к 5 суткам на фоне терапии с реамберинем в плазме больных 1 группы отмечено почти двукратное увеличение концентрации ТФ ( $2,31 \pm 0,07$  мкмоль/л,  $P < 0,05$ ), в то время как во 2 группе этой тенденции не наблюдалось ( $1,41 \pm 0,1$  мкмоль/л). В дальнейшем наблюдался рост уровня ТФ, который к 7 суткам вырос в 2,6 раза у больных 1 группы ( $3,41 \pm 0,09$  мкмоль/л,  $P < 0,05$ ) и всего в 1,7 раза во 2 группе ( $2,26 \pm 0,21$  мкмоль/л,  $P < 0,05$ ) по отношению к исходным данным.

Анализ динамики изменения уровня ретинола и альфа-токоферола плазмы крови больных с тяжелой термической травмой у больных 1 и 2 клинических групп при поступлении и на 3, 5 и 7 сутки лечения подтвердил свойства реамберина как антиоксидантного корректора метаболического стресса.

Данные клинической эффективности проводимой интенсивной терапии у больных обеих клинических групп представлены в табл.3.

Анализ данных, приведенных в табл.3, показал эффективность использования реамберина у больных с термической травмой. Так, в 1-й клинической группе в результате проводимой интенсивной терапии с реамберинем отмечено меньшее по сравнению с 2-й группой (без применения реамберина) количество пневмоний (соответственно 33,3 и 69,2%), сепсиса (33,3 и 69,2%) и делирия (46,7 и 61,5%), длительность делирия ( $2,2 \pm 1,1$  сут и  $5,2 \pm 2,1$  сут) и пребывания в критическом состоянии ( $23,5 \pm 3,8$  и  $26,2 \pm 2,5$  сут), снижение летальности с 38,5% до 20%. Применение патогенетически обоснованной терапии способствовало более быстрому регрессу клинических симптомов, уменьшению количества осложнений и снижению летальности.

**Таблица 3. Клинические критерии эффективности комплексной интенсивной терапии у больных с термической травмой 1 и 2 клинических групп**

<b>Показатели Количество пациентов</b>	<b>1-я группа ( с реамберином) 15</b>	<b>2-я группа (без реамберина) 13</b>
Возраст (лет)	34,8±4,5	32,8±3,8
Общая площадь ожогов (%)	55,0±6,8%	52,0±4,6%
ИТП (ед)	87,0±5,7	82,0±6,8
Частота пневмоний	5 (33,3%)	9 (69,2%)
Частота сепсиса	5 (33,3%)	9 (69,2%)
Частота развития делириумов	7 (46,7%)	8 (61,5%)
Длительность делирия (сут)	2,2±1,1	5,2±2,1
Длительность пребывания в ОИТР	23,5±3,8	26,2±2,5
Умерло	3 (20%)	5 (38,5%)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о развитии состояния окислительного стресса у больных с тяжелой термической травмой, лабораторными маркерами которого являются показатели, свидетельствующие об интенсификация процессов перекисного окисления липидов и истощении антиоксидантной системы. Проведение комплексной интенсивной терапии с использованием метаболического корректора реамберина снижает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает антиоксидантные возможности организма. Данная схема интенсивной терапии является патогенетически обоснованной и высоко эффективной, позволяющей значительно улучшить результаты лечения больных с тяжелой термической травмой.



## Литература

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. - СПб.: ДЕАН, 2001. - 400 с.
2. Алексеев А.А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - М., 1993.
3. Афанасьев В.В. Клиническая эффективность реамберина.- СПб., 2005.- 43 с.
4. Гаврилов В.В., Мишкорудная М.И. // Лаб. дело. - 1983. - №3. - С.33.
5. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. - СПб.; М., 2001. – 315 с.
6. Дубиева Н.З., Багдасарова З.З. // Анестезиология и реаниматология. - 2004. - №2. - С.73- 76.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч.1.- СПб.: Элби., 1999. - 624 с.
8. Козлов В.К. // Медицинские новости.- 2004.- №4. - С.1-5.
9. Козлов В.К., Стельмах В.В. // Медицинские новости. - 2004. - №4. - С.5-9.
10. Львовская Е.И. Нарушение процессов липидной пероксидации при термической травме и патогенетическое обоснование лечения антиоксидантами из плазмы крови: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - М., 1998.
11. Парамонов Б.А., Поремский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги. – СПб.: Спецлит, 2005.-480 с.
12. Суплотов С.Н., Баркова Э.Н. //Лаб. дело.- 1986.- №8.- С.459-463.
13. Черняускене Р.Ч., Варшквичене З.З., Грибаускас П.С. //Лаб. дело. -1984.- №6. - С. 362-365.
14. Шилина Н.И., Чарнавина Т.В. // Вопр. мед. химии. - 1980.- Т.26, №2.- С.190-193.
15. Sherigan R.L., Ryan C. M., Lim L.M. // Burns. - 1998. - №24. - P. 307-311.

# Реамберин®

(REAMBERIN)

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
20.07.06 № 499  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/0530/01/01

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:**

*основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин;

*склад:* 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг), калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг); *допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

## **ФОРМА ВИПУСКУ**

Розчин для інфузій.

## **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА**

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

## **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

Фармакодинаміка. Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика. Не вивчалась.

## **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ**

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;

- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

## **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ**

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-4,5 мл/хв). Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

*Дітям першого року життя* вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

*Недоношеним дітям* доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

*Дітям від 1 до 14 років* призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення.

Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

## **ПОБІЧНА ДІЯ**

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короткочасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

## **ПРОТИПОКАЗАННЯ**

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

## **ПЕРЕДОЗУВАННЯ**

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

## **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ**

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

## **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**

Препарат є антагоністом барбітуратів.

### **УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ**

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

### **УМОВИ ВІДПУСКУ**

За рецептом.

### **УПАКОВКА**

Флакони скляний по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

### **ВИРОБНИК**

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

### **АДРЕСА**

Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;  
т/ф. (812) 710-82-25

*Заступник директора Державного  
фармакологічного центру МОЗ України, д.м.н.*

*Т.А. Бухтіарова*