

**Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»**

**Клиническая эффективность
комбинации Реамберина и Циклоферона
при циррозе печени, ассоциированном
с хронической HCV-инфекцией**

В.М. Фролов, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова

Клиническая эффективность комбинации Реамберина и Циклоферона при циррозе печени, ассоциированном с хронической HCV-инфекцией

Изучена клиническая эффективность комбинации реамберина и циклоферона при циррозе печени (ЦП), ассоциированным с хронической HCV-инфекцией. При проведении иммунологического исследования у больных до начала лечения было выявлено существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ЦК) в сыворотке крови, при этом уровень противовоспалительных ЦК изменялся незначительно. Применение комбинации реамберина и циклоферона способствовало более быстрому достижению клинико-биохимической ремиссии, а в патогенетическом плане – нормализацию цитокинового профиля крови больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным использование в комплексе лечения больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, комбинации реамберина и циклоферона.

Ключевые слова: цирроз печени, хроническая HCV-инфекция, реамберин, циклоферон, цитокины.

Введение

В настоящее время хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является широко и повсеместно распространённым заболеванием, в исходе которого нередко формируется фиброз или цирроз печени (ЦП) [8, 17]. Низкая и даже минимальная степень активности ХВГС не является препятствием для его прогрессирования и формирования в дальнейшем ЦП, равно как и отсутствие у больных гипертрансфераземии [1, 5, 6]. Прогрессирование ХВГС и его трансформация в ЦП более характерны для мужчин по сравнению с женщинами, в особенности при злоупотреблении алкогольными напитками, приёме гепатотоксических препаратов, наличии тяжелых хронических заболеваний (туберкулез лёгких, хроническая сердечная недостаточность), вызывающих вторичные иммунодефицитные состояния [2]. Портальная гипертензия развивается обычно после длительного периода латентного или субклинического течения ЦП, обусловленного инфицированием HCV [8].

Ранее при изучении особенностей патогенеза ЦП у HCV-инфицированных пациентов нами установлено наличие существенных нарушений ряда иммунных и метаболических показателей. Принципиально биохимические расстройства заключаются в активации процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения активности ферментов системы антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы, дисбалансе редокс-системы глутатиона [15], что в целом укладывается в биохимический синдром оксидативного стресса [10]. Иммунные нарушения у больных HCV-ассоциированным ЦП характеризуются формированием вторичной иммунной недостаточности со снижением числа циркулирующих Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺ и CD4⁺, уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и показателя реакции бласттрансформации лимфоцитов. Одновременно выявляется выраженная активация иммунных реакций, что документируется повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных ЦП, преимущественно за счёт увеличения содержания их наиболее токсигенной среднемолекулярной фракции [14]. Обращает на себя внимание также выраженное снижение уровня α-интерферона (α-ИФН) в крови больных HCV-ассоциированным ЦП [16].

Выявленные расстройства иммунного и метаболического гомеостаза послужили основанием для разработки рациональных подходов к их коррекции в ходе лечения больных ЦП, обусловленным HCV-инфекцией. При этом наше внимание привлекла возможность применения комбинации современного детоксицирующего препарата реамберина, обладающего свойствами органо- и цитопротектора [11] и интерферониндуцирующего средства циклоферона, которому присущи также противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [4]. В предыдущих работах нами установлено, что реамберин существенно уменьшает проявление эндогенной «метаболической» интоксикации у больных с тяжелым течением инфекционных заболеваний, в том числе при вирусных

гепатитах и оказывает чётко выраженные антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты [12]. Циклоферон при совместном применении с α -ИФН (в том числе вифероном) способствует достоверному снижению вирусной нагрузки у больных ХВГС и одновременно обеспечивает усиление продукции эндогенных α - и γ -ИФН, что документировано в тестах *in vitro* на культурах мононуклеаров [13]. Поэтому мы считали целесообразным использовать комбинацию реамберина и циклоферона в комплексе лечебных средств у больных ЦП с доказанной этиопатогенетической ролью хронической HCV-инфекции.

Целью работы было изучение клинической эффективности комбинации реамберина и циклоферона при ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией.

Методика

Обследовано две группы пациентов с диагнозом ЦП. Этиологическая роль HCV у всех наблюдавшихся была доказана с помощью ИФА и ПЦР. Вирусная нагрузка до начала лечения составила от 600 до 900 тыс. копий РНК у 38 (37,3%), от 1 до 2 млн. – у 64 (62,7%). В анамнезе у 39 обследованных (38,2%) имело место злоупотребление алкоголем, 23 больных (22,5%) – приём гепатотоксичных препаратов (преимущественно антибиотиков, противотуберкулёзных средств), 32 пациентов (31,4%) – работа во вредных производственных условиях. Из общего числа обследованных 48 больных (47,1%) проживали в непосредственной близости к источникам экологического загрязнения – крупным промышленным предприятиям горноугольной, металлургической, коксохимической, химической промышленности, что негативно влияло на состояние их здоровья, обуславливая иммуносупрессивное и гепатотоксическое действие ксенобиотиков, поступающих в организм из окружающей среды [6].

Для реализации цели исследования было сформировано две группы больных: основная (52 чел.) и сопоставления (50 пациентов), рандомизированные по полу, возрасту, генотипу HCV и уровню вирусной нагрузки, а также степени декомпенсации ЦП.

В клиническом плане на момент поступления в стационар умеренно выраженная желтуха выявлялась у 68 пациентов (66,7%), у остальных отмечалось субиктеричность кожи и склер. Явления клинически манифестного асцита были у 46 пациентов (45,1%). При осмотре выявлена типичная клиническая картина ЦП, в том числе наличие телеангиоэктазий, пальмарной эритемы, расширения вен брюшной стенки, гинекомастии, гепатомегалии, спленомегалии.

По данным сонографического исследования у больных, находившихся под наблюдением, установлено увеличение размеров печени, неоднородная структура печеночной паренхимы с диффузно повышенной эхогенностью, слабая визуализация сосудистого рисунка, при этом контуры печени были неровные, бугристые; наблюдалось расширение *v. portae*, нередко – увеличение селезенки, в ряде случаев – наличие свободной жидкости в брюшной полости.

Клиническая эффективность комбинации Реамберина и Циклоферона при циррозе печени, ассоциированном с хронической HCV-инфекцией

В обеих группах больных, находившихся под наблюдением, проводили лечение интерферонами (вифероном), при вирусной нагрузке $1 \cdot 10^6$ копий/мл также противовирусными препаратами (рибавирин). Виферон назначали в свечах по 1 млн. МЕ 2-3 раза на день в течение 20-25 дней (до стойкого понижения активности АлАТ), потом по 1 млн. МЕ 1 раз в день к выписке из стационара. При исходно высокой вирусной нагрузке ($1 \cdot 10^6$ копий HCV-РНК/мл и выше) в периоде реконвалесценции продолжали введение виферона в виде ректальных свечей по 1 млн. МЕ 2 раза в неделю еще в течение 2-3 месяцев.

Терапия наблюдавшихся больных HCV-ЦП включала назначение комбинации ИФН- α в дозе 1-3 млн МЕ ежедневно совместно с назначением рибавирин по 600-800 мг в сутки в течение 4 месяцев в соответствии с существующим протоколом [3]. Пациентам основной группы дополнительно назначали комбинацию реамберина и циклоферона. Реамберин вводили внутривенно в виде инфузий по 400 мл 2 раза в день первые 1-2 дня, и далее по 400 мл 1 раз в сутки еще 5-8 дней подряд (всего от 6 до 10 дней). Циклоферон назначали в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в день внутримышечно 5 дней подряд, в дальнейшем через день осуществляли еще 10 инъекций препарата. После достижения клинико-биохимической ремиссии ЦП, в периоде реконвалесценции переходили на таблетированный прием циклоферона, чаще по 150 мг (1 таблетке) внутрь 2 раза в неделю, на курс 50 таблеток.

Кроме общепринятых клинико-биохимических исследований, всем больным, находившимся под наблюдением, проводили специальное иммунологическое исследование, включающее изучение концентрации провоспалительных (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов (ЦК) в сыворотке крови методом ИФА на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе на иммуноферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию ЦК (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб).

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600 с помощью дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, при этом учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [17].

Результаты

На момент госпитализации больные ЦП, обусловленным HCV-инфекцией, предъявляли жалобы на тупые ноющие боли в правом подреберье, тошноту, кровоточивость десен и нередко носовые кровотечения, увеличение объема живота, желтушность кожи и склер, повышение температуры тела в пределах 37,1-37,6 °С, нарушения сна (сонливость днем и бессонница ночью),

Клиническая эффективность комбинации Реамберина и Циклоферона при циррозе печени, ассоциированном с хронической HCV-инфекцией

снижение памяти, диффузные головные боли, снижение работоспособности, слабость, снижение аппетита.

До начала лечения у больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, отмечалось достоверное повышение концентрации провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного ЦК IL-4 (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, до начала лечения (M±m)

Показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=52)	сопоставления (n=50)	
IL-1β, пг/мл	18,8±1,2	45,6±1,9***	44,9±1,8***	>0,1
IL-2, пг/мл	20,8±2,1	38,8±2,0**	37,5±1,8**	>0,1
TNFα, пг/мл	39,6±2,2	71,6±3,2***	70,8±3,1***	>0,1
IL-6, пг/мл	24,4±2,3	46,2±2,2***	45,9±2,4***	>0,1
IL-4, пг/мл	47,2±1,8	56,1±1,3*	55,8±1,1*	>0,1
IL-1β/IL-4	0,4±0,03	0,81±0,04*	0,8±0,03*	>0,1
IL-2/IL-4	0,44±0,03	0,69±0,04*	0,67±0,03*	>0,1
TNFα/IL-4	0,84±0,04	1,28±0,05*	1,27±0,04*	>0,1
IL-6/IL-4	0,52±0,03	0,82±0,04*	0,82±0,05*	>0,1

Примечания: в табл. 1, 2 достоверность разницы относительно нормы:

* - при P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001; столбик P – достоверность расхождений между соответствующими показателями основной группы и группы сопоставления.

Так, в основной группе концентрация IL-1β была в этот период в среднем в 2,42 раза выше нормы (P<0,001) и составляла (45,6±1,9) пг/мл, уровень IL-2 составлял (38,8±2,1) пг/мл, что было в 1,86 раза выше нормы (P<0,01), содержание TNFα превышало значения нормы в 1,81 раза и достигало значений (71,6±3,2) пг/мл (P<0,001), концентрация IL-6 в сыворотке крови равнялась (46,2±2,2) пг/мл, что в 1,89 раза превышало норму (P<0,001). Одновременно наблюдались разнонаправленные изменения концентрации противовоспалительного ЦК – IL-4, при этом у преобладающего количества больных этот показатель умеренно превышал норму, что обусловило незначительное (в 1,18 раза) превышение значений данного показателя относительно нормы (P<0,05),

Клиническая эффективность комбинации Реамберина и Циклоферона при циррозе печени, ассоциированном с хронической HCV-инфекцией

составляя при этом $(56,1 \pm 1,3)$ пг/мл. Исходя из этого, коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были достоверно выше нормы: индекс IL-1 β /IL-4 – в среднем в 2,2 раза ($P < 0,001$), IL-2/IL-4 – в 1,57 раза ($P < 0,05$), TNF α /IL-4 – в 1,52 раза ($P < 0,05$), IL-6/IL-4 – в 1,58 раза ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о превалировании в сыворотке крови больных ЦП, обусловленным HCV-инфекцией, основной группы провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов группы сопоставления. Действительно, концентрация IL-1 β в крови больных группы сопоставления была выше нормы в среднем в 2,39 раза ($44,9 \pm 1,8$ пг/мл; $P < 0,001$), IL-2 – в 1,81 раза ($37,7 \pm 2,0$ пг/мл; $P < 0,01$), TNF α – в 1,78 раза ($70,8 \pm 3,1$ пг/мл; $P < 0,001$), IL-6 – в 1,88 раза ($45,9 \pm 2,4$ пг/мл; $P < 0,001$). Уровень IL-4 в сыворотке крови был в большинстве случаев также умеренно повышенным – в среднем в 1,18 раза ($P < 0,05$) и составлял $(55,8 \pm 1,1)$ пг/мл.

Исходя из указанных изменений уровня ЦК в сыворотке крови, коэффициент IL-1 β /IL-4 у больных группы сопоставления был повышен относительно нормы в 2,0 раза ($P < 0,001$), IL-2/IL-4 – в 1,52 раза ($P < 0,05$), TNF α /IL-4 – в 1,51 раза ($P < 0,05$), IL-6/IL-4 – в 1,58 раза ($P < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о существенном превалировании в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период обследования провоспалительных потенциалов над противовоспалительными. Таким образом, выявленные изменения цитокинового профиля крови (ЦПК) больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, в обеих группах в этот период обследования были однотипными.

Установлено, что при применении комбинации циклоферона и реамберина в комплексе лечения больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, способствовало более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания. При повторном исследовании показателей ЦПК после завершения лечения было установлено позитивное влияние комбинации реамберина и циклоферона у больных основной группы на динамику ЦК в сыворотке крови. Действительно, в основной группе больных, которая получала данную комбинацию препаратов отмечалась четко выраженная тенденция к нормализации как концентрации ЦК в крови, так и соотношения между ними (табл. 2).

Так, в основной группе больных ЦП концентрация IL-1 β снизилась относительно исходного уровня в 2,3 раза и составила $(19,7 \pm 1,6)$ пг/мл, что было в пределах верхней границы нормы ($P > 0,1$). Уровень IL-2 уменьшился по сравнению с исходным значением в 1,8 раза и достиг верхней границы нормы – $(21,4 \pm 1,8)$ пг/мл ($P > 0,1$). Содержание TNF α в сыворотке крови больных основной группы также снизилось в среднем в 1,75 раза по отношению к исходному уровню и составило $(40,8 \pm 2,4)$ пг/мл, что достоверно не отличалось от нормы ($P > 0,1$) (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, после завершения лечения (M±m)

Показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=52)	сопоставления (n=50)	
IL-1β, пг/мл	18,8±1,2	19,7±1,6	31,6±1,8**	<0,01
IL-2, пг/мл	20,8±2,1	21,4±1,8	35,1±2,1*	<0,05
TNFα, пг/мл	39,6±2,2	40,8±2,4	56,4±2,3*	<0,05
IL-6, пг/мл	24,4±2,3	26,5±2,1	38,2±2,1**	<0,01
IL-4, пг/мл	47,2±1,8	48,2±1,1	54,4±0,8*	<0,05
IL-1β/IL-4	0,4±0,03	0,41±0,03	0,58±0,02*	<0,05
IL-2/IL-4	0,44±0,03	0,44±0,02	0,64±0,03*	<0,05
TNFα/IL-4	0,84±0,04	0,85±0,03	1,04±0,02*	<0,05
IL-6/IL-4	0,52±0,03	0,55±0,02	0,7±0,03*	<0,05

Концентрация IL-6 в сыворотке крови снизилась по сравнению с исходной в 1,74 раза и составила (26,2±2,1) пг/мл, что соответствовало верхней границы нормы (P>0,1). Уровень противовоспалительного ЦК IL-4 также снизился относительно исходного значения в среднем в 1,16 раза и достиг значений нормы – (48,2±1,1) пг/мл (P>0,1). Исходя из этого, коэффициенты, которые отображают соотношения содержания в крови ЦК с провоспалительными и противовоспалительными свойствами (IL-1β/IL-4, IL-2/IL-4, TNFα/IL-4, IL-6/IL-4) существенно снижались относительно исходных значений и на момент завершения терапии достоверно от нормы не отличались (P>0,1).

В группе сопоставления, которая получала только общепринятое лечение, наблюдалось существенно менее выраженная позитивная динамика показателей со стороны ЦПК, поэтому сохранялись достоверные различия концентрации изученных в этот период обследования ЦК по сравнению с нормой. Так, уровень IL-1β на момент завершения лечения в среднем в 1,63 раза превышал соответствующий показатель нормы (P<0,01), содержание IL-2 было в 1,65 раза выше нормы (P<0,05), TNFα – в 1,42 раза (P<0,05), IL-6 – в 1,57 раза выше нормы (P<0,01), концентрация противовоспалительного IL-4 оставалась в 1,15 раза выше нормы (P<0,05). Исходя из этого коэффициенты, которые характеризуют соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, у пациентов группы сопоставления на момент завершения лечения также были

достоверно повышенными: IL-2/IL-4 – в 1,45 раза ($P<0,05$), IL-1 β /IL-4 – в 1,44 раза ($P<0,05$), TNF/IL-4 – в 1,24 раза ($P<0,05$), IL-6/IL-4 – в 1,35 раза ($P<0,05$).

Таким образом, у больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, до начала лечения выявлен дисбаланс ЦК в сыворотке крови – существенное увеличение провоспалительных (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) и умеренное повышение концентрации противовоспалительного ЦК (IL-4). Использование в комплексе лечения больных ЦП, обусловленным с HCV-инфекцией, комбинации реамберина и циклоферона способствует нормализации уровня изученных показателей ЦПК. Это можно считать патогенетически значимым в плане предупреждения дальнейшего прогрессирования цирротических изменений печени у пациентов с данной патологией.

Обсуждение

Применение в комплексе лечения больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, комбинации реамберина и циклоферона способствует позитивной динамике показателей ЦПК пациентов с данной патологией, в частности, обеспечивает нормализацию соотношения ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, что в клиническом плане соотносится с достижением клинико-биохимической ремиссии заболевания.

Выводы

1. До начала лечения у больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, отмечалось достоверное повышение концентрации провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного ЦК IL-4. Так, в основной группе концентрация IL-1 β превышала норму в среднем в 2,42 раза, IL-2 - в 1,86 раза, TNF α - в 1,81 раза, IL-6 - в 1,89 раза, IL-4 – лишь в 1,18 раза; у больных группы сопоставления концентрация IL-1 β была выше нормы в среднем в 2,39 раза, IL-2 - в 1,81 раза, TNF α - в 1,78 раза, IL-6 – в 1,88 раза. IL-4 в 1,18 раза.
2. Коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, до начала лечения пациентов, находившихся под наблюдением, были достоверно выше нормы, а именно: у больных основной группы индекс IL-1 β /IL-4 превышал норму в 2,2 раза, IL-2/IL-4 – в 1,57 раза, TNF α /IL-4 – в 1,52 раза, IL-6/IL-4 – в 1,58 раза, у обследованных группы сопоставления коэффициент IL-1 β /IL-4 был повышен относительно нормы в 2,0 раза ($P<0,001$), IL-2/IL-4 - в 1,52 раза ($P<0,05$), TNF α /IL-4 - в 1,51 раза ($P<0,05$), IL-6/IL-4 - в 1,58 раза ($P<0,05$).
3. Применение комбинации реамберина и циклоферона способствовало более быстрому достижению клинико-биохимической ремиссии, а в патогенетическом плане – нормализацию ЦПК больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией.

4. У больных основной группы, получавших общепринятые препараты (комбинацию ИФН- α в дозе 1-3 млн МЕ ежедневно совместно с рибавирином по 600-800 мг в сутки в течение 4 месяцев), на момент завершения лечения сохранялись нарушения со стороны показателей ЦПК, а именно уровень IL-1 β на момент завершения курса терапии был в 1,63 раза выше нормы, IL-2 – в 1,65 раза, TNF α – в 1,42 раза, IL-6 – в 1,57 раза, IL-4 – в 1,15 раза, коэффициент IL-2/IL-4 – в 1,45 раза, IL-1 β /IL-4 – в 1,44 раза, индекс TNF/IL-4 – в 1,24 раза, IL-6/IL-4 – в 1,35 раза.
5. Таким образом, исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным применение комбинации реамберина и циклоферона в комплексе лечения больных ЦП, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией.

Список литературы

1. А. Альберти, Современная гастроэнтерология, № 2 (28), 45 – 53 (2006).
2. О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Т. Е. Козырева, Современная гастроэнтерология, № 4 (54), 71-76 (2010).
3. О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Цирроз печени и его осложнения, Киев (2011).
4. Ф. И. Ершов, О. И. Киселев, Интерфероны и их индукторы, Гэотар-Медиа, Москва (2005).
5. А. В. Змызгова, Проблемы вирусных гепатитов в клинике, Москва (2005).
6. С. Ю. Карпов, П. Е. Крель, Клиническая медицина, № 1, 14-19 (2005).
7. И. С. Киреева, И. Г. Чудова, В. П. Ермоленко, Окружающая среда и здоровье, № 3, 33-36. (2007).
8. И. Э. Кушнир, Современная гастроэнтерология, № 1 (45), 86-92 (2009).
9. В. И. Лучшев, В. И. Санин, Рос. мед. журнал, № 3, 40 – 45 (2004).
10. Н. О. Пентюк, Н. В. Харченко, В. В. Харченко, Современная гастроэнтерология, № 4 (54), 71-76 (2010).
11. Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999-2005 гг.). Под ред. А.Д. Лавлинского. Ст-Петербург 2005.
12. Я. А. Соцкая, В. М. Фролов, Украинский медицинский альманах, 13 (6), 143-146 (2010).
13. Я. А. Соцкая, В. М. Фролов, Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии, Киев; Луганск (2010), 2 (98), 272-286.
14. В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, Украинский медицинский альманах, № 9 (4), 162-166 (2006).
15. В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, Украинский медицинский альманах, № 10 (6), 151-156 (2007).
16. В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. Киев; Луганск (2011), 2 (104), 111-119.
17. В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, ВМедА, СПб. (2005).
- А. Kosh, J. S. Cross, C. В.М.І, 334, 54-55 (2007).

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 короточасні 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