

Научно-технологическая фирма «ПОЛИСАН»

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА
при критических состояниях
различного генеза**

Санкт-Петербург
2003

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА	4
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА.....	5
СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ.....	8
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН 1,5% ДЛЯ ИНФУЗИЙ	11
ЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ У БОЛЬНЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РЕАМБЕРИНА	14
ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ЭЭГ У БОЛЬНЫХ С ТОКСИЧЕСКИМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ НА ФОНЕ ПЕРИТОНИТА	15

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА

Как показали экспериментальные исследования на животных при изучении общетоксического действия на доклиническом этапе изучения препарата реамберин в остром, подостром и хроническом эксперименте продемонстрировано, что во всех исследуемых дозах не выявлено патологических сдвигов со стороны основных жизненноважных функций органов и систем; также установлено, что препарат не вызывает дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиме и строме изучаемых органов; не отмечено местно-раздражающего действия препарата при внутривенном способе введения.

При изучении подострой и хронической токсичности показано, что препарат не оказывает токсического воздействия на функционирование сердечно-сосудистой системы, на морфологический состав и биохимические показатели периферической крови и костного мозга, на функциональное состояние печени, почек, а также на белковый, углеводный, жировой и электролитный виды обмена веществ. Результаты доклинического исследования, проведенного в соответствии с утвержденным Фармакологическим Комитетом МЗ РФ протоколом изучения общетоксического действия препарата реамберин, позволяют заключить, что он относится к 5 классу практически нетоксичных лекарственных средств, является безопасным и безвредным препаратом, что позволило разрешить его применение в клинической практике.

Основанием для проведения клинических исследований явилось решение ФГК МЗ РФ N 211-15-1301 о разрешении проведения клинических исследований в качестве дезинтоксикационного средства на здоровых добровольцах (волонтерах).

На основании полученных данных можно заключить, что препарат реамберин удовлетворительно переносится и не приводит к развитию осложнений и побочных эффектов при его пролонгированном использовании.

При введении Реамберина внутривенно в объеме 400 мл капельно в дозе 3-4 мл/мин в среднем в течение 2-х часов не отмечено токсического воздействия на основные жизненно-важные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную, выделительную, а также на показатели гомеостаза.

Исследования проводились на основании решения ГФК МЗ РФ "О разрешении клинических испытаний Реамберина 1,5% для инфузий" в качестве метаболического средства для коррекции гипоксического состояния при интоксикациях различного генеза (протокол N3 от 04.03.99).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Частота возникновения и тяжесть клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности, возникающего как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов в постгипоксических расстройств тканевого метаболизма при любом критическом состоянии, напрямую зависит от неспецифической резистентности организма, в частности и прежде всего - от резистентности к гипоксии.

Уровень повреждения и саногенеза окислительно-восстановительных систем тканевого дыхания различных органов и систем в условиях критического состояния можно корректировать различными методами фармакологической защиты, применения антигипоксанты и антиоксиданты различных групп. Высокая чувствительность к химико-фармакологической агрессии при лечении критических состояний делает применение препаратов разнонаправленного действия опасными для пациентов и ведет к полипрагмазии.

Использование препарата Реамберин, обладающего многокомпонентным антигипоксическим, антиоксидантным, дезинтоксикационным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием становится особенно целесообразно в условиях высокой вероятности полиорганных тканевых постгипоксических расстройств.

Целью клинического изучения препарата Реамберин при критических состояниях различного генеза, прежде всего при шоках, гипоксии и интоксикациях, являлось выявление его влияния как антигипоксанта, антиоксиданта и гепатопротектора на возникновение, развитие и прогрессирование различных клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности, развивающегося у большей части больных в результате перенесенного терминального состояния.

Основной задачей было выявление клинико-параклинических критериев целесообразности применения препарата и последующая разработка оптимальных схем его использования у больных, перенесших критические состояния.

Исследование проведено у 22 больных, разделенных на три группы: 1-я – больные с постгипоксическими состояниями различной этиологии; 2-я – больные с распространенными перитонитами; 3-я – больные с тяжелыми сочетанными травмами, которым в комплекс терапии был включен реамберин. Контрольная группа – 30 человек, которым проводилась общепринятая интенсивная фармакотерапия.

В комплексе терапии критических состояний 1,5% раствор Реамберин использовали в суточной дозе 400 мл раствора со скоростью 20-30 капель в

минуту в течение первых двух-трех суток от момента развития критического состояния.

В ходе клинического изучения препарата реамберин было выявлено несомненное положительное его влияние на течение заболеваний у больных, перенесших критическое состояние.

Данное положительное влияние было выявлено у 80% больных. Оно проявлялось, прежде всего, в активации состояния сознания у всех больных с явлениями постгипоксической энцефалопатии, у 50% больных с сочетанной травмой и перитонитом.

При этом необходимо отметить, что динамика состояния сознания выявлялась даже при исходно глубоком его угнетении (до 5-6 баллов по шкале комы Глазго).

Подобные клинические наблюдения (2 случая) довольно быстрой (на 2-3 сутки) динамики состояния сознания у больных с постгипоксической энцефалопатией с фоновым уровнем расстройств сознания до 5-6 баллов по шкале комы Глазго являются чрезвычайно важными для оценки результатов данного исследования. Они убедительно говорят о целесообразности и необходимости применения Реамберина в качестве антигипоксанта и антиоксиданта в ранние сроки постгипоксического поражения мозга у больных с терминальными состояниями.

Отмечена была также активация функциональной активности головного мозга по данным мониторинга электроэнцефалограммы. Отмечено нарастание быстроволновой части спектра ЭЭГ по сравнению с медленноволновой, что, несомненно, является благоприятным электрофизиологическим признаком. Однако, отмечается и увеличение суммарной мощности спектра ЭЭГ после применения Реамберина составляет до 24-28% от фонового.

Увеличение суммарной мощности спектра ЭЭГ наряду с активацией состояния сознания говорит о значимой активации окислительно-восстановительных процессов в тканях мозга под действием Реамберина.

Максимальный клинический и электрофизиологический эффект Реамберина проявлялся у больных с фоново низким уровнем суммарной мощности спектра.

Другие параклинические параметры, прежде всего, динамика кислотно-щелочного состояния крови больных на фоне применения реамберина также были положительными.

Аллергических реакций на фоне применения препарата ни в одном случае отмечено не было. Препарат всегда хорошо переносится и не имел побочных эффектов.

Таким образом, включение реамберина в комплексную терапию постгипоксических расстройств у больных, перенесших критическое состояние, несомненно способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению выраженности клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности, в частности, энцефалопатии.

Основной фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активность аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, Реамберин активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных органах, оказывая мембраностабилизирующее действие.

СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ

Перитонит – воспаление брюшины, сопровождающееся нарушениями функций жизненно важных органов и систем. При разлитом перитоните наблюдаются выраженные нарушения гомеостаза с развитием полиорганной недостаточности (ПОН).

Несмотря на современные достижения медицины: индивидуальный выбор метода оперативного вмешательства, применение комплексной антибактериальной терапии, применение эфферентных методов лечения и т.д., летальность при разлитом перитоните колеблется от 22 до 45%. При запущенном перитоните с уже выраженными явлениями эндотоксикоза летальность достигает более 80 процентов.

ПОН – это поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния с временными преобладанием той или иной органной недостаточности - легочной, сердечной, почечной и т.д.

Выделяют несколько механизмов развития полиорганной недостаточности:

- медиаторный, при котором рассматривают ПОН как аутоиммунное поражение;
- микроциркуляторный и связанный с ним реперфузионный механизм;
- инфекционно-септический механизм, с которым связывают гипотезу "кишечник как не дренированный абсцесс".

В последние годы неоспоримым считается, что эндотоксикоз (ЭТ) и энцефалопатия являются наиболее яркими и информативными симптомами в проявлении ПОН. Снижение уровня эндогенной интоксикации и нормализация высшей нервной деятельности носят прогностический характер.

Однако оценка степени эндотоксикоза до сих пор представляет определенные трудности, несмотря на множество предложенных методов (Шимкевич Л.Л. и др., (1982); Николайчик В.В., (1985); Кузнецов В.А., Анисимов А.Ю., (1995)).

Наиболее серьезные нарушения ЭТ наблюдаются в показателях белкового обмена, что связано с угнетением синтеза белков и усилением их катаболизма. Важным звеном является альбумин-белок, выполняющий пластические и транспортные функции. Снижение содержания этого белка служит важнейшим прогностическим признаком интоксикации и выживаемости (Чегер С.Н., (1975)). При тяжелом ЭТ в организме создаются условия для образования форм альбумина с измененными физико-химическими характеристиками, "перегруженного" лигандами, что препятствует обмену между тканями и сосудистым руслом и транспортом токсинов к органам детоксикации-биотрансформации. Поэтому особый интерес вызывает методы, позволяющие

судить не только о количестве, но и о структуре и функциональной активности альбумина.

Был создан и внедрен в клиническую практику флуориметр АКЛ-01 и наборы реактивов "ЗОНД-Альбумин", позволяющие контролировать общую концентрацию альбумина (ОКА) в крови, эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), его связывающую способность (РСА - резерв связывания альбумина), и рассчитывать "индекс токсичности" ($T+OKA/ЭКА - 1$).

Использование этих показателей наряду с общеизвестными клиническими тестами (клинический анализ крови, билирубин, уровень трансаминаз и фосфатаз в крови, уровень молекул средней массы, уровень электролитов в плазме крови, протеинограмма) позволяют оценить уровень ЭТ, а также по их изменениям оценить эффективность лечения.

Другим важным критерием эндотоксемии является степень выраженности энцефалопатии. Критерием оценки энцефалопатии всегда являлась оценка уровня сознания. В последние годы появились приборы, позволяющие объективно оценивать функциональную активность головного мозга в динамике. Энцефалографический монитор фирмы Drager (Германия) позволяет проводить длительное динамическое наблюдение всех стандартных параметров энцефалограммы по двум полушариям. При этом на экран монитора выводится нативная энцефалограмма по двум отведениям. Одновременно производится компрессированный спектральный анализ энцефалограммы с выводением на экран монитора трендов спектра ЭЭГ по обоим полушариям в двух стандартных режимах (частоты и амплитуды составляющих спектра ЭЭГ). Динамика ЭЭГ при визуальной оценке нативной ЭЭГ и особенно при количественном подсчете спектральных составляющих по амплитуде и частотам является одним из наиболее аргументированных и достоверных методов оценки функциональной активности головного мозга.

Энцефалограмма, как конечная результирующая электрогенеза мозга отражает как некоторые очаговые изменения, так и выраженность поражения мозга в целом. Как показано многочисленными исследованиями (Safar, (1976); Revers, (1990); Sisi, (1990); Dick, (1992)) параметры ЭЭГ и их динамика коррелирует с уровнем мозгового кровотока и определяется как состоянием кровотока, так и газовым составом крови, притекающей к мозгу.

Таким образом, анализ ЭЭГ может служить объективным критерием состояния кислородного баланса и уровнем метаболитов (эндотоксинов) в мозге при различных патологических воздействиях.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в изучении клинической эффективности препарата Реамберин 1,5% для инфузий в качестве дезинтоксигирующего средства у больных с перитонитом при развитии у них синдрома полиорганной недостаточности.

ЗАДАЧИ включали:

- Определение влияния препарата Реамберин 1,5% для инфузий на динамику клинико-лабораторных показателей у больных перитонитом при развитии синдрома ПОН;
- Определение влияния препарата Реамберин 1,5% для инфузий на уровень эндотоксикоза у больных перитонитом при развитии синдрома ПОН;
- Определение влияния препарата Реамберин 1,5% для инфузий на динамику ЭЭГ у больных перитонитом при развитии синдрома ПОН.

Комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование проводилось в 2-х группах:

- контрольной - без применения препарата;
- опытной - с применением препарата.

В обеих группах больным проводилась комплексная, принятая в отделении реанимации ГКБ N15 корригирующая терапия, направленная на лечение перитонита и проявления синдрома ПОН.

Обследование больных осуществляли в следующих точках:

1. До начала лечения, в момент поступления больного в отделение реанимации;
2. На следующий день после введения препарата;
3. На 3-й, 5-й и 8-й дни от начала лечения препаратом Реамберин 1,5% для инфузий.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИН 1,5% ДЛЯ ИНФУЗИЙ

Эффективность лечения препаратом определялась по следующим показателям:

- клиническое состояние больного до и после лечения;
- динамика стандартных клинико-лабораторных показателей в процессе лечения;
- динамика уровня ЭТ в процессе лечения;
- динамика спектра ЭЭГ в процесса лечения;
- сравнение полученных данных с аналогичными показателями у больных контрольной группы.

Схема введения препарата Реамберин 1,5% для инфузий:

Препарат Реамберин вводился внутривенно капельно в количестве 400 мл инфузионного раствора в сутки согласно инструкции по клиническому изучению в течение 7 дней, начиная со 2-го дня от поступления больного в отделение реанимации.

Клинические исследования проводились по методу мультицентрового испытания по единой программе при эндогенной интоксикации, обусловленной ПОН. Исследование открытое, контролируемое, рандомизированное.

Для проведения исследования были сформированы следующие группы больных:

- больные разлитым перитонитом с клиническим проявлениями и лабораторными показателями синдрома полиорганной недостаточности 25 человека – 1-я группа больных, основная;
- больные разлитым перитонитом с клиническим проявлениями и лабораторными показателями синдрома полиорганной недостаточности 10 человека – 2-я группа больных, контрольная.

Среди пациентов мужчин было 19, женщин – 14.

Средний возраст больных составлял $53 \pm 3,1$ года.

Клиническая оценка была основана на осмотре врача при поступлении больного в отделение реанимации, оценке уровня сознания по шкале Глазго, оценке общего состояния пациента по шкале SAPS. Биохимические исследо-

вания включали в себя определение уровня калия и натрия в плазме, уровней билирубина, мочевины, креатинина, общего белка и альбумина, щелочной фосфатазы, трансаминаз, гаммаглутаматтрансфераз, сахара крови на биохимическом анализаторе Express 550, уровня МСМ по способу Малаховой М.Я. (Малахова М.Я., (1995)), калия и натрия в эритроцитах методом плазменной фотометрии; осмолярность плазмы и мочи на осмометре производства ГДР; КОС на анализаторе Corning, уровни ОКА, ЭКА, РСА И Т определяли на отечественном приборе "ЗОНД" по методике, предложенной НИИ ФХМ РАМН (Г.Е. Добрецов); ЭЭГ-контроль осуществляли прикроватным электроэнцефалографом фирмы Drager (Германия).

Клинические исследования показали, что на фоне применения Реамберина отмечено снижение уровня тяжести состояния пациентов по шкале SAPS (таблица 42).

Таблица 42. Тяжесть состояния пациентов по шкале SAPS

Группы больных	До введения	1 сутки	3 сутки	5 сутки	8 сутки
Основная	13,8	10,4	9,3	6,8	5,5
Контрольная	14,2	12,2	11,2	9,0	6,5

Как видно из приведенной таблицы тяжесть состояния больных оценена как тяжелая. Согласно правилам пользования системой SAPS к тяжелым относятся пациенты, набравшие более 12 баллов. В процессе лечения больные, получавшие Реамберин были склонны к более быстрому восстановлению, что выражалось в уменьшении числа баллов по шкале SAPS.

Анализ основных лабораторных тестов показал, что у больных обеих групп на фоне введения препарата Реамберин отмечается четкая тенденция к более быстрому купированию метаболического ацидоза, нормализация клеточного и плазменного калия, уменьшению уровней креатинина, билирубина, щелочной фосфатазы и АСТ, МСМ уже на следующий день после введения препарата.

Анализ крови токсемии по "альбуминовому тесту" выявил достоверные различия в основной и контрольной группах. В таблице 43 представлены изменения "альбуминов тестов" на фоне введения Реамберина у больных разлитым перитонитом.

Из приведенных в таблице данных видно, что у всех больных в момент поступления в отделение Из приведенных в таблице данных видно, что у всех больных в момент поступления в отделение реанимации имел место высокий уровень эндотоксемии, введение препарата Реамберин позволяет быстрее, чем в контрольной группе снизить уровень эндотоксикоза.

**Таблица 43. Изменение "альбуминового теста"
на фоне введения Реамберина у больных разлитым перитонитом**

Показатели	Уровень нормы	Исходный фон	Период наблюдения *			
			3-и сутки	5-и сутки	7-и сутки	9-и сутки
ЭКА	29-54	23,9/23,7	24/29	28/33	30/33	30/32
ОКА	31-57	33,6/34,2	34/42	33/46	38,6/44,0	39/46
РСА	71-98	68,0/69,0	70/75	69/71	72/72	72/73
T	0,02-0,40	0,40/0,38	0,40/0,30	0,20/0,30	0,28/0,38	0,29/0,30

* обозначения: в числителе – показатель больных контрольной группы;
в знаменателе – показатель больных основной группы.

ЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ У БОЛЬНЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РЕАМБЕРИНА

У 15% больных на фоне применения реамберина (непосредственно в ходе внутривенного капельного введения препарата и после окончания введения препарата) было отмечено нарастание амплитуды электроэнцефалограммы. Всем больным указанной группы на фоне применения Реамберина проводился длительной энцефалографический мониторинг.

Исследования проведены с помощью энцефалографического монитора рЕЕГ фирмы Dreger (Германия) со специально разработанным фирменным программным обеспечением. Энцефалографический монитор позволяет проводить длительное динамическое всех стандартных параметров энцефалограммы по двум отведениям, т.е. запись энцефалограммы по двум полушариям. При этом на экран монитора выводится нативная энцефалограмма по двум отведениям. Одновременно производится компрессированный спектральный анализ энцефалограммы с выведением на экран монитора трендов спектра ЭЭГ по обоим полушариям в двух стандартных режимах (частоты и амплитуды, составляющих спектра ЭЭГ).

Специально разработанное фирменное программное обеспечение позволяет длительно хранить и проводить анализ спектров ЭЭГ, полученных в режиме реального времени. Динамика электроэнцефалограммы, при визуальной оценке нативной ЭЭГ и особенно при количественном подсчете спектральных составляющих по амплитуде и частотам, является одним из наиболее аргументированных и достоверных методов оценки функциональной активности головного мозга. Энцефалограмма, как конечная результирующая электрогенеза мозга, отражает как некоторые очаговые изменения, так и выраженность поражения мозга в целом при различных патологических влияниях на него.

Как показано многочисленным исследователями (Safar, 1976; Reves, 1990; Sidi, 1990; White, 1989; Scott, 1985; Dick, 1992) параметры ЭЭГ и их динамика коррелирует с уровнем мозгового кровотока и определяются как состоянием кровотока, так и газовым составом притекающей к мозгу крови.

Таким образом, анализ ЭЭГ может служить объективным критерием состояния кислородного баланса и уровня метаболитов в мозге при различных патологических воздействиях.

Всем больным энцефалографический церебральный мониторинг проводили в динамике наблюдения в следующие сроки:

1. При поступлении в отделение реанимации;
2. На первые сутки, на 3-и и 7-е сутки применения препарата.

У части больных при длительном пребывании в отделении реанимации исследования проводились на 10-е, 15-е, 20-е, 42-е и даже 45-е сутки от момента поступления в отделение.

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ЭЭГ У БОЛЬНЫХ С ТОКСИЧЕСКИМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ НА ФОНЕ ПЕРИТОНИТА

Характерными особенностями спектра ЭЭГ и нативной электроэнцефалограммы больных с токсическими энцефалопатиями при фоновом исследовании было снижение амплитуды спектра (до 50-60% мощности) от стандартных параметров амплитуды здоровых исследуемых. Характерным было также значительное нарастание частот в медленноволновом диапазоне с преимущественной выраженностью дельта-волн, которые составляли от 50 до 60% общей мощности спектра (в стандартных условиях у здоровых лиц выраженность дельта-активности составляет не более 15% суммарной мощности спектра). На фоне депрессии суммарной мощности спектра со сдвигом частот в медленноволновую его часть у больных с расстройствами сознания до комы I (3 больных) выявлены участки более грубой депрессии нативной ЭЭГ и ее спектра с последующим появлением нарастающих по амплитуде медленных волн. Частоты альфа-диапазона были представлены в среднем в объеме до 17% мощности, частоты бета-диапазона – до 5% мощности.

Особенности состояния спектра ЭЭГ с постепенной депрессией его по амплитуде и увеличением представленности медленноволновой части спектра практически не зависели от генеза поражения мозга, поскольку конечным пусковым механизмом повреждения всегда была гипоксия с фоновой глубиной расстройств сознания. Наиболее грубые нарушения амплитуды и частоты имели место у больных с расстройствами сознания до комы I-2, у больных с фоновым уровнем сознания до глубокого сопора, выраженность депрессии амплитуды была меньшей, хотя медленноволновый сдвиг прослеживался практически во всех случаях.

В ходе клинического исследования выявлены следующие особенности состояния электроэнцефалографической активности по данным нативной ЭЭГ и при мониторинге ее спектра:

- до 20% суммарной мощности от фоновой за счет преимущественной активации частот дельта- и тета-диапазона;
- у 5% больных отмечено нарастание суммарной мощности спектра ЭЭГ на 20% за счет активации частот альфа-диапазона.

У больных данной группы нарастание мощности спектра ЭЭГ сопровождалось активацией состояния сознания до более высокого уровня (практически во всех случаях от глубокого сопора до сопора или сонливости) на фоне применения Реамберина или через 2-3 часа после окончания инфузии.

У больных с фоновым уровнем сознания кома 1 (6%) и наиболее грубой степенью депрессии энергетического метаболизма по данным спектрограмм ЭЭГ – (снижение вольтажа ниже 60% от стандартного, наличие только медленноволновой части спектра, наличие участков биоэлектрического молчания) динамики изменений на фоне применения Реамберина не было, активации состояния сознания не происходило.

Положительная динамика у 8% больных по данным ЭЭГ и уровню состояния сознания была отмечена в отсроченный период – через 5-10 суток после окончания первого курса применения. У остальных больных четкой коррелятивной устойчивости связи динамики нативной ЭЭГ и спектра ЭЭГ с применением Реамберина отмечено не было.

Отрицательной динамики на уровень расстройств сознания препарат не оказывал.

Активация состояния сознания на фоне применения Реамберина у больных с токсической энцефалопатией имела место в 20% случаев (учитывая фоновую глубину расстройств сознания у больных данной группы, это может считаться хорошим показателем).

Положительная динамика по данным спектрограмм при проведении мониторинга ЭЭГ у больных с тяжелыми энцефалопатиями, активация состояния сознания у части больных, увеличение сроков жизни у больных с тяжелейшими поражениями головного мозга, снижение летальности у больных указанных групп позволяют рекомендовать использование препарата Реамберина в клинической реанимационной и нейрореанимационной практике в качестве инфузионного нейрометаболического корректора.

Таким образом, препарат Реамберин 1,5% для инфузий может быть использован в терапии больных разлитым перитонитом при развитии у больных данной группы синдрома полиорганной недостаточности.

Применение данного препарата может быть использовано как для предоперационной подготовки больных с разлитым перитонитом, так и для проведения интенсивной терапии в послеоперационный период.

Препарат может быть использован в качестве корректора характерных для больных перитонитом и при развитии синдрома ПОН, расстройств энергометаболизма, способствуя уменьшению выраженности эндотоксикоза как по клинико-лабораторным, так и по энцефалографическим параметрам.

Применение препарата позволяет увеличить период жизни пациентов и снизить уровень летальности больных перитонитом даже при развитии синдрома полиорганной недостаточности.

Применение препарата не вызывает аллергических реакций и побочных эффектов, препарат может быть использован как комплексный энергометаболит и корректор инфузионных расстройств у больных разлитым перитонитом.

ГЛУТОКСИМ®



Новый метаболический иммуномодулятор и детоксикатор

Глутоксим, или бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль, представляет собой прозрачный бесцветный раствор в ампулах по 1-2 мл 1 и 3% раствора.

Глутоксим является метаболическим иммуномодулятором, в нормальных клетках иммунной и кроветворной системы активизирует эндогенную продукцию интерлейкинов и гемопоэтических факторов (IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, IFN; GM-CSF и эритропоэтина), а также воспроизводит эффекты IL-2. Глутоксим оказывает позитивный эффект на нормальные клетки организма и активизирует процесс элиминации дефектных клеток (опухолевых, пораженных вирусами и пр.). Активизирует процессы фагоцитоза, пролиферации и дифференцировки преимущественно Т-лимфоцитов в условиях иммуносупрессии, активизирует пролиферацию и дифференцировку клеток гемопоэтической ткани и усиливает процессы эритро-, лимфо-, гранулоцито- и моноцитопоэза; активизирует фагоцитоз, запускает апоптоз-индуцирующие механизмы в клетках при онкозаболеваниях.

Глутоксим вводится внутривенно, внутримышечно и подкожно, при внутримышечном и подкожном введении биодоступность составляет 90%. Он подвергается быстрому захвату органами (максимально – печенью, почками и органами иммуногенеза и гемопоэза), метаболизирует в клетках организма до amino- и меркаптопуриновых кислот, метаболиты выводятся через почки.

Показания к применению:

- онкозаболевания: в качестве препарата иммунологического сопровождения комбинированной противоопухолевой терапии (химиотерапия, лучевая терапия), повышающего чувствительность опухолевых клеток к терапии, в том числе при развитии их резистентности; для снятия токсических проявлений химиотерапии; при инкурабельных случаях - для повышения качества жизни и снижения динамики прогресса опухоли;
- инфекционные заболевания различной этиологии и локализации: бактериальные и кокковые инфекции; хламидиоз; вирусные заболевания;
- заболевания ЛОР-органов: ринит, фарингит, тонзиллит, синусит, отит, мастоидит, заглоточный и перитонзиллярный абсцессы, вестибулит и др;
- острые и хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей;
- заболевания желудочно-кишечного тракта воспалительные процессы ротовой полости, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, воспалительные процессы кишечника, болезни печени и поджелудочной железы, перитонит;
- заболевания мочевыводящей системы и женских тазовых органов;
- туберкулез: активный туберкулез легких, плевры, внелегочной локализации, полиорганный туберкулез; противорецидивные курсы противотуберкулезной химиотерапии при затихающем и неактивном туберкулезе;

- хирургические заболевания: с целью профилактики и лечения хирургической инфекции;
- заболевания кожи: псориаз, атопические дерматиты и др.;
- для повышения устойчивости организма к разнообразным патологическим воздействиям – инфекционным агентам, химическим, физическим и др.

Способ применения и дозы зависят от особенностей течения заболевания. Суточная доза вводимого препарата может составлять от 5 мг/сут (педиатрия, профилактическое введение) до 120-150 мг/сут (внутрипузырное, внутripеченочное введение). По большинству показаний глутоксим вводят ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в составе комбинированной терапии на протяжении всего курса лечения. Рекомендуются дозы могут быть увеличены до 30 мг/сут в зависимости от тяжести и хронизации процесса. Затяжные и хронические заболевания требуют длительного – до 2,5-6 мес – применения препарата. В тяжелых случаях, при развитии метаболических нарушений или синдрома интоксикации применение глутоксима целесообразно в дозе 30-60 мг (1-2 мл 3% раствора). При регионарном или локальном применении глутоксима достигается наиболее выраженное потенцирование противоопухолевого эффекта химиотерапии. Разовая доза глутоксима, вводимого в плевральную полость, мочевого пузыря, может достигать 120 мг, в печеночную артерию – до 150 мг. При затяжных и тяжелых формах острого вирусного гепатита В, В+D препарат применяют в дозах 20-30 мг /сут в/в на фоне стандартной терапии, продолжительность курса –30 дней. При хронических вирусных гепатитах В, С, микст-гепатитах глутоксим применяют в дозе 10 мг/сут, курс 30 дней. Затем продолжают курс лечения от 2 до 6 мес в дозе 30 мг/сут в/м через день. При высокой вирусной нагрузке применяют в сочетании с противовирусными препаратами прямого действия.

Глутоксим не токсичен, не вызывает существенных побочных реакций. У отдельных больных может наблюдаться незначительное повышение температуры (до 37-38°C), болезненность в месте введения препарата. При плохой субъективной переносимости подобной болезненности глутоксим вводят вместе с 1-2 мл 0,5% раствора новокаина.

Применение препарата противопоказано в случаях возникновения индивидуальной переносимости. В связи с отсутствием данных о безопасности применения не рекомендуется использование препарата во время беременности

Нежелательные взаимодействия с другими лекарственными препаратами не зафиксированы.

Препарат хранят в защищенном от света месте, при температуре 4-6°C

Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача

Производитель: ЗАО «ФАРМА ВАМ», Россия

**Для получения более подробной информации
о препарате Глутоксим обращайтесь по адресу:**

**49044, г. Днепропетровск, пл. Октябрьская, 4;
ООО «Аптеки медицинской академии»,
тел/факс (056) 370-24-92,
www.ama.dp.ua**

Схемы применения глутоксима при различных заболеваниях

Показания к применению	Базовая схема	Примечания
Новообразования	Начало - за 4 дня до начала курса противоопухолевой терапии, доза 60 мг/сут. В дни введения химиопрепаратов или проведения лучевой терапии доза - 90 мг/сут. В течение 4 дней после окончания цикла химио- или лучевой терапии введение глутоксима продолжается в дозе 60 мг/сут. Между курсами химио- или лучевой терапии – поддерж. терапия в дозе 30 мг /2-3 раза в неделю.	Разовая доза при введении в плевральную полость, моче-вой пузырь - 120 мг, в пече-ночную артерию – до 150 мг.
Инфекционные заболевания	Ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в составе комбинированной терапии на протяжении всего курса лечения. В перерывах между повторными кур-сами антибактериальной терапии ре-комендуется введение глутоксима в дозе 10 мг (1 мл 1% раствора) каждые 2-3 дня.	В тяжелых случаях дозы уве-лич. до 30 мг/сут. Затяжные и хронические заболевания требуют длительного – до 2,5-6 мес – применения препа-рата. При развитии метаболи-ческих нарушений или инток-сикации применяют в дозе 30-60 мг (1-2 мл 3% раствора).
Затяжные и тяжелые ф-мы острого вир. Гепатита В, В+Д	Доза 20-30 мг/сут в/в на фоне стан-дартной терапии, продолжительность курса – 30 дней.	При высокой вирусной на-грузке применяют в сочетании с противовирусными препаратами прямого действия.
Хрон.вирусные гепатиты В, С, микст-гепатиты	Доза 10 мг/сут, цикл 30 дней. Курс лечения от 2 до 6 мес в дозе 30 мг/сут в/м через день.	
Туберкулез	Доза в зависимости от характера туб.процесса 30-120 мг (30-60 мг 1-2 раза в день) 1-2 мес, в/в или в/м еже-дневно. После перехода специфиче-ского воспаления в продуктивную фазу - в/м 1-2 раза в день, 3 раза в не-делю в дозе 30-60 мг в сут.	При амбулаторном лечении – 2 р/нед по 30 мг/сут в сочета-нии с п/туберкулезными препаратами. Может вводиться в одном шприце с водорастворимыми препаратами.
Заболевания ЛОР-органов	Ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в течение 10-14 дней в составе комбинированной терапии.	При хроническом процессе между повторными курсами антибакт. терапии - 10 мг (1 мл 1% раствора) каждые 2-3 дня.

Показания к применению	Базовая схема	Примечания
Заболевания органов дыхания	Ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в составе комбинированной терапии на протяжении всего курса лечения. В перерывах между повторными курсами антибакт.терапии вводят в дозе 10 мг (1 мл 1% раствора) каждые 2-3 дня. Дозы могут быть увеличены до 30 мг/сут в зависимости от тяжести и хронизации процесса.	При хроническом процессе между повторными курсами антибакт. терапии - 10 мг (1 мл 1% раствора) каждые 2-3 дня. В тяжелых случаях, при интоксикации применяют в дозе 30-60 мг (1-2 мл 3% раствора).
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в составе комбинированной терапии на протяжении всего курса лечения. В перерывах между повторными курсами антибакт.терапии вводят в дозе 10 мг (1 мл 1% раствора) каждые 2-3 дня. Дозы могут быть увеличены до 30 мг/сут в зависимости от тяжести и хронизации процесса.	Затяжные, хронические заболевания требуют длительного – до 2,5 мес – применения препарата.
Заболевания мочевыводящей системы	Ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в течение 10-14 дней в составе комбинированной терапии в течение всего периода лечения. В перерывах между курсами антибакт.терапии введение 10 мг (1 мл 1% раствора) каждые 2-3 дня. Рекомендуемые дозы могут быть увеличены до 30 мг/сут.	
О.эндо-миометрит , сальпинго-офорит	Одновременно в начале антибактериальной терапии ежедневно 30 мг/сут в течение всего периода лечения.	
Хр. рецидивирующий сальпинго-офорит	Курс начинают за 4 дня до антибактериальной терапии в дозе 10 мг/сут, в течение курса антибактериальной терапии препарат вводят в дозе 20 мг/сут.ежедневно.	Между курсами этиотропной терапии вводят 1 раз/нед в дозе 10 мг/сут.
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	Ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в составе комбинированной терапии на протяжении всего курса лечения. В перерывах между повторными курсами антибакт. терапии вводят 10 мг (1 мл 1% раствора) каждые 2-3 дня. Дозы могут быть увеличены до 30 мг/сут в зависимости от тяжести и хронизации процесса.	Хронические заболевания требуют длительного (2,5 – 5 мес) применения препарата. В тяжелых случаях, при развитии метаболических нарушений или синдрома интоксикации глутоксима применяют в дозе 30-60 мг (1-2 мл 3% раствора).