

**Комитет по здравоохранению
Администрации Санкт-Петербурга
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования**

Реамберин - новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний

Методические рекомендации

С.В. Оболенский

**Санкт-Петербург
2002**

Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний.

С.В. Оболенский.

Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: Методические рекомендации по медицинским аспектам применения нового средства инфузионной терапии – 1,5% раствора реамберина.

Рецензент: д.м.н. проф. И.Г. Дуткевич

Настоящие методические рекомендации разработаны на основании экспериментально-клинического материала по оценке фармакологической активности препарата Реамберин, собственного клинического опыта применения препарата в практике медицины критических состояний, полученного на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии СПбМАПО. Методические рекомендации предназначены для врачей, работающих в различных разделах медицины критических состояний и, прежде всего, для анестезиологов-реаниматологов, врачей общей практики, студентов медицинских вузов и слушателей курсов последипломного образования. Они знакомят читателей с местом и той ролью, которую должен занять новый оригинальный отечественный препарат для инфузионной терапии в различных направлениях современной медицинской науки и практики.

Оглавление

| | |
|---|----|
| <i>РЕЦЕНЗИЯ</i> | 2 |
| <i>ВВЕДЕНИЕ</i> | 4 |
| <i>ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ</i> | 5 |
| <i>РОЛЬ И МЕСТО РЕАМБЕРИНА В ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ</i> | 7 |
| <i>Антигипоксическое действие реамберина</i> | 7 |
| <i>Антитоксическое действие реамберина</i> | 8 |
| <i>Мутагенные свойства реамберина</i> | 9 |
| <i>Фармакокинетика 1,5% раствора реамберина</i> | 9 |
| <i>Заключение по экспериментальному изучению реамберина</i> | 10 |
| <i>Разрешение клинических испытаний и его результаты</i> | 10 |
| <i>Характеристика препарата</i> | 10 |
| <i>Осмолярность и рН 1,5% раствора Реамберина</i> | 11 |
| <i>ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ</i> | 12 |
| <i>ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ</i> | 17 |

РЕЦЕНЗИЯ

Рецензия на методические рекомендации по медицинским аспектам применения нового средства инфузионной терапии – 1,5% раствора реамберина под названием «Реамберин новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний»

Методические рекомендации разработаны на основании экспериментально-клинического материала по оценке фармакологической активности препарата Реамберин, предоставленного научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан», и собственного клинического опыта применения препарата в практике медицины критических состояний, полученного на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии СпбМАПО.

Методические рекомендации содержат необходимые сведения о «юридическом статусе» препарата, номер регистрации, разрешение на проведение клинических испытаний (на добровольцах) и их результаты, результаты экспериментальных и клинических исследований применения препарата у пациентов с различными видами тяжелой патологии - больных тяжелыми формами гепатитов, острым инфарктом миокарда, - и другими патологическими состояниями, сопровождающимися интоксикацией различного генеза.

На основании изучения препарата Реамберин (сбалансированный полиионный раствор с добавлением сукцината натрия) было выявлено, что он **обладает дезинтоксикационным, антигипоксическим, антиоксидантным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным** действием. Основной фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса дыхательной цепи митохондрий клеток с увеличением внутриклеточного фонда макроэнергетических соединений аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ) и стабилизацией гепатоцитов, кардиомиоцитов и других клеток организма.

В постинфарктный период препарат стимулирует репаративные процессы в миокарде.

Реамберин активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных органах, оказывая мембраностабилизирующее действие на клетки головного мозга, миокарда, печени и почек. Препарат способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, что проявляется снижением уровня в крови маркерных ферментов поражения ткани печени.

Таким образом реамберин обладает антигипоксическим и антиокси-

дантным ем, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая цию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток.

Препарат активирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-основной баланс и газовый состав крови, обладает умеренным диуретическим действием.

Методические рекомендации содержат инструкции по применению препарата.

Методические рекомендации предназначены для врачей, работающих в различных разделах медицины критических состояний, и прежде всего для анестезиологов-реаниматологов, врачей общей практики, студентов медицинских вузов и слушателей курсов последипломного образования. Они знакомят читателей с местом и той ролью, которую должен занять новый оригинальный отечественный препарат для инфузионной терапии в различных направлениях современной медицинской науки и практики.

Заключение: рекомендовать методическое пособие «Реамберин - новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний» к печати.

Рецензент – д.м.н. профессор И.Г. Дуткевич

ВВЕДЕНИЕ

Инфузионная терапия является важнейшим компонентом ведения больных, находящихся в критических состояниях. Основными задачами инфузионной терапии в практике медицины критических состояний являются: коррекция объема и реологических свойств крови, биохимическая и коллоидно-осмотическая коррекция крови и тканевой жидкости, дезинтоксикация, введение лекарственных средств, парентеральное питание и др.

Для решения этих задач используются различные инфузионные среды, которые по основным физиологическим свойствам могут быть разделены на несколько основных групп.

1. Объемозамещающие растворы (плазмозаменители и кровь). Основная цель их применения - быстрое восстановление плазматического и глобулярного объемов, улучшение реологии крови.
2. Базисные инфузионные растворы глюкозы и электролитов. Применяются для поддержания водно-электролитного равновесия в течение необходимого времени.
3. Корректирующие инфузионные растворы, в том числе молярные растворы электролитов и гидрокарбоната натрия. Они предназначены для коррекции нарушений гидроионного и кислотно-щелочного баланса.
4. Растворы диуретиков. Основная цель их применения – восстановление диуреза, предупреждение почечной недостаточности и детоксикация.
5. Растворы - переносчики кислорода, увеличивающие кислородную емкость крови и нормализующие кислородный режим организма и метаболизм.
6. Средства парентерального питания, являющиеся субстратами энергообеспечения.

Среди средств инфузионной терапии 1,5% раствор реамберина занимает особое место, обусловленное включением янтарной кислоты в сбалансированный полиионный раствор, что определило его основополагающие свойства метаболического и энергетического корректора. Название препарата – реамберин происходит от слова «янтарь».

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Янтарная кислота является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках. В физиологических условиях янтарная кислота диссоциирована, поэтому название ее аниона - сукцинат, часто применяют как синоним термина "янтарная кислота". Она является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса.

Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. *Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма.*

Именно это и обеспечивает широкий диапазон неспецифического лечебного действия янтарной кислоты и ее солей. Кроме того, янтарная кислота обладает и такими эффектами, как актопротекторный и противовирусный.

В экспериментальных исследованиях биологическая активность экзогенного сукцината зависела от дозы, режима введения препарата, его химической формы (кислота, соль, сложный эфир), а также от функционального состояния организма.

При применении физиологических доз янтарной кислоты выявлены две ведущие группы эффектов:

- прямое действие янтарной кислоты на клеточный метаболизм;
- влияние янтарной кислоты на транспорт свободного кислорода в ткани.

В экспериментах *in vitro* было показано, что применение сукцината приводило к приросту потребления кислорода тканями за счёт окисления добавленных субстратов до конечных продуктов - углекислоты, воды и тепла. Одна молекула добавленной к ткани дикарбоновой кислоты обеспечивает окисление многих эндогенных субстратов. Иными словами, *окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот для усвоения тканью кислорода (цикл три- и дикарбоновых кислот).*

Потеря интермедиатов цикла возрастает при острых и хронических отравлениях аммиаком. Пополнение пула кислот цикла Кребса нарушается при алкоголизме, гиповитаминозе В6 и при отравлениях ингибиторами пиридоксальфосфат зависимых ферментов. Поэтому пополнение пула интермедиатов цикла Кребса, в том числе из пищевых источников, является необходимым. *Янтарная кислота является метаболитом человеческого*

организма и эндогенный уровень её в плазме крови человека колеблется от 1 до 6 мкг/мл.

Свободная янтарная кислота распространена в природе. В значительных количествах (0,1–1,0 г/кг, или 0,8–8,0 ммоль/кг) она содержится в незрелых ягодах, соке сахарной свеклы, сахарного тростника, репы, в ревене, алоэ, боярышнике, землянике, каланхоэ, крапиве, чистотеле, полыни и других растениях, а также в продуктах спиртового брожения. Дополнительным источником янтарной кислоты в тканях является липолиз.

Для пополнения пула всех органических кислот цикла Кребса у человека достаточным оказалось экзогенное введение лишь одного сукцината, который является стимулятором синтеза восстановительных эквивалентов в клетке. Биологическое значение данного явления заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и в повышении их антиоксидантной резистентности.

Введение сукцината натрия лабораторным животным или здоровым людям приводило к снижению уровня органических кислот в крови, экскреции кислых продуктов обмена из организма, что указывает на нормализацию аэробной фазы тканевого дыхания.

Преимущества сукцината перед другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях гипоксии, когда возрастает продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления.

В основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений лежит модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма - клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков. При этом амплитуда и направленность модификаций зависят от исходного функционального состояния тканей, а ее конечный результат выражается в оптимизации параметров их функционирования. Такие свойства позволяют отнести янтарную кислоту к лечебно-профилактическим препаратам нового поколения - к так называемым "умным лекарствам".

И тем не менее, при уникальной разносторонности проявлений биологической активности янтарной кислоты, сфера ее применения в медицинской практике остается пока еще узкой.

РОЛЬ И МЕСТО РЕАМБЕРИНА В ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Показания к использованию препарата должны определяться его влиянием на основные звенья патогенеза критических состояний, которые невзирая на полиэтиологичность их возникновения (кровопотеря, асфиксия, шок, эндотоксикоз и др.), имеют единую патофизиологическую основу, состоящую из 3 основных процессов:

- гипоксии,
- интоксикации,
- иммуносупрессии.

Основную роль играет гипоксия и интоксикация, которые сами по себе, т.е. по отдельности, могут привести к развитию критических и терминальных состояний, сопровождающихся нарушением метаболизма и энергообмена в клетках организма. Учитывая, что гипоксия и интоксикация взаимосвязаны и взаимообусловлены (эффект взаимного потенцирования или отягощения"), и являются основными факторами танатогенеза, то изучение антигипоксического и антитоксического действия реамберина и его влияния на иммунную систему, представляется актуальным.

Антигипоксическое действие реамберина

Антигипоксанты являются новой действенной группой средств метаболической коррекции критических состояний в клинике. *Сукцинат натрия (янтарная кислота) по клинической классификации относится к субстратным антигипоксантам.*

Конечным эффектом гипоксии является дефицит кислорода в тканях, что приводит к снижению ресинтеза макроэргических соединений.

Повышение устойчивости к гипоксии проявляют энергообеспечивающие интермедиаты цикла Кребса - фумаровая, лимонная и янтарная кислоты. Включаясь в энергетический обмен как субстраты, они направляют процессы окисления по наиболее экономичному пути. Так, фумаровая кислота входит в состав кровезаменителя мафусола, успешно применяемого в медицинской практике при гиповолемических и гипоксических состояниях различной этиологии (кровопотеря, травма, шок, интоксикация).

При гистотоксической гипоксии, вызванной фторидом натрия, происходит блокада гликолиза, но при этом дыхательная цепь продолжает функционировать. Реамберин, как субстрат цикла Кребса, активизирует процессы окисления,

поставляющие электроны для дыхательной цепи митохондрий. Можно полагать, что реамберин удлиняет продолжительность жизни животных, находящихся в условиях гистотоксической гипоксии, обеспечивая необходимый для жизнедеятельности клеток синтез макроэргов.

Выявленная антигипоксическая активность реамберина на тканевом уровне послужила основанием для его изучения при локальной гипоксии-ишемии миокарда в условиях эксперимента.

Проведенные исследования дали возможность заключить, что:

- реамберин проявляет доза-зависимый антигипоксический эффект на модели гистотоксической гипоксии, вызванной введением фторида натрия;
- реамберин в дозах 250 и 500 мг/кг не оказывает влияния на величину зоны некроза в условиях ишемии миокарда;
- реамберин в дозе 250 мг/кг по показателям ЭКГ-исследования проявляет противоишемическое действие на ранней фазе инфаркта миокарда;
- реамберин в дозах 250 и 500 мг/кг устраняет дефицит КФ в сердечной мышце, улучшая тем самым энергообеспечение миокарда;
- реамберин в дозе 250 мг/кг проявляет отчетливую тенденцию выживания животных в условиях ишемии миокарда.

Анализируя полученные данные, можно полагать, что реамберин будет оказывать более благоприятное влияние на течение ранних постишемических аритмий. Инфузионный способ введения Реамберина в течение первых часов может усилить ранний антиишемический эффект препарата.

Антитоксическое действие реамберина

Одним из ведущих синдромов интоксикации различными ксенобиотиками является всё та-же гипоксия, поэтому изучение антигипоксантов в качестве средств патогенетической терапии экзогенной и эндогенной интоксикации актуально.

Как известно, печень является основным местом метаболизма ксенобиотиков, поэтому этот орган становится мишенью токсического действия ядов с первичным нарушением функции мембран с последующим развитием синдрома острой полиорганной недостаточности (СОПОН).

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что реамберин в дозах 100 и 250 мг/кг оказывает гепатозащитное действие, сопоставимое с эффектами известного гепатопротектора карсила. Реамберин снижает продолжительность процессов ПОЛ, препятствует истощению запасов гликогена гепатоцитов и препятствует повышению концентрации билирубина в сыворотке крови.

Антитоксическое действие Реамберина при отравлении барбиталом, оказалось более эффективным, чем действие парацетамола и мафусола. Реамберин снижал продолжительность гексеналового сна в 2,8 раза и предотвращал гибель животных. Таким образом, реамберин в дозах 100 и 250 мг/кг оказывал положительное влияние при интоксикации барбиталом. Эти данные могут свидетельствовать о защитном действии реамберина на микросомальную ферментативную систему метаболизирующую ксенобиотики.

Накопленные к настоящему времени сведения о биологической активности янтарной кислоты позволяют отнести ее к *адаптогенам*. Использование реамберина в дополнение к традиционной терапии сопровождается улучшением клинической картины, снижением летальности, нивелированием и ускорением регрессии разнообразных лабораторно-диагностических отклонений.

Мутагенные свойства реамберина

На основании проведенных исследований в соответствии с Методическими указаниями Фармакологического государственного комитета МЗ России по тестированию препаратов на стадии их доклинического токсикологического изучения сделан вывод о том, что реамберин в концентрациях 0,1-1000 мкл/чашку *не обладает мутагенным действием* в тесте Эймса. Не выявлено и достоверных различий в уровне хромосомных aberrаций в клетках костного мозга под действием препарата.

По результатам проведенных исследований Реамберин не обладает мутагенным действием, а также *не является канцерогеном* по прогнозу канцерогенности.

Фармакокинетика 1,5% раствора реамберина

Изучение фармакокинетики 1,5% раствора реамберина показало, что при внутривенном введении препарата в дозе 5 мг/кг массы тела максимальный уровень реамберина в крови наблюдается в течение первой минуты после введения с последующим быстрым снижением до уровня 9 - 10 мкг/мл и через 40 минут после введения концентрация препарата в крови возвращается к значениям близким к фоновым (от 1 до 6 мкг/мл) и остается на таком уровне до конца наблюдения.

Заключение по экспериментальному изучению реамберина

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.

Разрешение клинических испытаний и его результаты

Основанием для проведения клинических исследований явилось решение ФГК МЗ РФ № 211-15-1301 о разрешении проведения клинических исследований в качестве дезинтоксикационного средства на здоровых добровольцах (волонтерах).

Задачи клинического исследования:

- изучить клинические особенности переносимости и безвредности препарата при парентеральном введении здоровым добровольцам;
- выявить побочные эффекты препарата;
- изучить влияние Реамберина на различные стороны жизнедеятельности организма.

Исследование переносимости Реамберина проведено в группе практически здоровых лиц в возрасте 18-33 лет, включающей 20 мужчин и 10 женщин. Обследование включало врачебный осмотр и наблюдение до, в процессе вливания и после введения реамберина.

Характеристика препарата

Реамберин – 1,5% раствор для инфузий представляет собой хорошо сбалансированный полиионный раствор с добавлением янтарной кислоты содержащий:

- Натрия хлорида – 6,00 г
- Калия хлорида – 0,3 г
- Магния хлорида – 0,12 г
- N – (1 – дезокси – D – глюкоза – 1 – ил) – N – метиламмония натрия сукцинат – 15,00 г
- Вода для инъекций – до 1 л.

Ионный состав раствора:

- Натрия – 142,4 ммоль
- Калия – 4,0 ммоль
- Магния – 1,2 ммоль
- Хлорида – 109,0 ммоль
- Сукцината – 44,7 ммоль
- N –метилглюкаммония – 44,7 ммоль.

Осмолярность и рН 1,5% раствора Реамберина

Нормальная осмолярность плазмы крови человека колеблется от 275 до 310 мосм/кг, составляя в среднем – 290 мосм/кг. Реамберин в виде 1,5% раствора является сбалансированным препаратом с осмолярностью, приближенной к нормальной осмолярности плазмы крови человека, т.е. *изотоническим раствором* и слабощелочным, в пределах нормальных значений рН для крови.

Биохимические показатели крови после введения реамберина достоверно не изменялись. Показатели основных электролитов в крови также достоверно не изменялись, однако отмечена тенденция к увеличению осмолярности плазмы у 9 (30%) человек. При этом показатели осмолярности плазмы никогда не выходили за верхние пределы нормальных колебаний.

Введение реамберина сопровождалось достоверным увеличением рН и буферной емкости крови (изменение ВЕ, ВЕ_{сф}, ВВ). Это сопровождалось ощелачиванием мочи (увеличение рН мочи). Следует отметить, что при сохранении концентрационной способности почек на фоне введения реамберина отмечалось достоверное снижение выделения натрия с мочой.

Препарат Реамберин в виде стерильного раствора только для внутривенного введения изначально применялся в объеме 400 мл капельно в дозе 3-4 мл/мин в среднем в течение 2 часов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. **Температурная реакция** – исследована температура тела в динамике наблюдения: до введения препарата; на фоне введения препарата, по окончании введения препарата и через 1 час после введения препарата. Отмечено отсутствие пирогенного эффекта.

2. **Сердечно-сосудистая система:** умеренное снижение АД, но не ниже нормальных значений, отмечено у 4 (12%) испытуемых в течение первого часа введения: умеренное повышение АД до пограничных значений – у 5 (15%) испытуемых через 2 часа после начала введения препарата. Умеренная брадикардия имела место у 1 (3,3%) испытуемого через 2 часа после начала введения.

3. Патологических изменений при ЭКГ– обследовании здоровых добровольцев под воздействием Реамберина не отмечено. Показатели ЭКГ не изменились по отношению к фоновым значениям и в сравнении с контрольной группой, получавший плацебо (физиологический раствор 0,85%).

4. **Нервная система** – осложнений не отмечено.

5. **Желудочно-кишечный тракт** – осложнений не отмечено.

6. **Дыхательная система** – осложнений не отмечено. Частота дыхания оставалась в пределах нормы.

7. **Кожные реакции** – гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища, рук по типу сосудистой реакции, самостоятельно проходящая при снижении скорости введения препарата до 1 мл/мин у 7 (23%) испытуемых.

8. **Местные реакции в области введения** – не отмечено.

9. **Аллергические реакции** – заложенность носа, исчезнувшая самостоятельно при снижении скорости введения препарата у 1 (3,3%) испытуемого.

У препарата Реамберин 1,5% для инфузий установлено наличие антиоксидантных и антигипоксантных свойств.

Тяжелых реакций и осложнений, потребовавших прекращения введения препарата, не было.

Сразу после прекращения введения реамберина у всех исследуемых отмечен **умеренный диуретический эффект** – получено не менее 400 мл мочи.

Исследование показателей периферической крови показало, что после введения реамберина отмечено увеличение числа лейкоцитов в крови без изменения формулы крови и снижение числа тромбоцитов в крови. Изменения абсолютных значений клеточных элементов периферической крови было недостоверно, показатели укладывались в доверительные границы нормы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат Реамберин, в виде 1,5% раствора для внутривенной инфузии, применённый по указанной методике (капельно в дозе 3-4 мл/мин, в среднем в течение 2-х часов, в объеме 400 мл), удовлетворительно переносится пациентами и не приводит к развитию осложнений и побочных эффектов при его пролонгированном использовании. При этом не отмечено токсического воздействия Реамберина на основные жизненно-важные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную, выделительную, а также на показатели гомеостаза.

Препарат Реамберин 1,5% для инфузий проявил высокий клинический эффект в качестве дезинтоксикационного средства у больных с тяжелыми формами эндогенной интоксикации (больные с механической желтухой). Препарат улучшал функциональную активность печени, что подтверждено динамикой показателей внутриклеточных ферментов печени – щелочной фосфатазы, АсАТ и АлАТ. Препарат может быть рекомендован в качестве этиотропного средства в терапии эндогенной интоксикации больных с механической желтухой. Препарат улучшает дезинтоксикационную функцию печени, способствуя процессам репаративной регенерации гепатоцитов. Реамберин активизирует антиоксидантную систему ферментативного звена, снижая процессы перекисного окисления липидов, обладая мембрано-стабилизирующим действием.

Спектр применения препарата в клинической практике довольно широк. Наряду с использованием его в гепатологической практике в комплексной терапии различных клинических форм вирусных гепатитов, возможно также применение его с дезинтоксикационной целью и с целью коррекции гипоксических состояний различного генеза.

Реамберин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови: за счет повышения осмотического давления крови наблюдается отток жидкости и токсинов из тканей в кровь; при этом наблюдается усиление обмена веществ, стимуляция диуреза, выведение токсинов из организма.

Препарат оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки печени. Оценка клинико-лабораторной эффективности препарата Реамберин оценивалась по результатам комплексной терапии больных различными клиническими формами вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи (ОГС, ХГС, ОГВ, ХГВ и микст-гепатитов).

На фоне лечения Реамберинотом отмечалось улучшение общего самочувствия больных, снижались интоксикационные проявления и у 80% больных к 5-6 дню от начала лечения улучшалось настроение, повышалось качество жизни и исчезали диспептические расстройства.

У больных вирусным гепатитом С, получавших Реамберин внутривенно к 8-10 дню от начала приема практически исчезала желтуха (значения общего билирубина составили $52,2 + 1,2$ мкм/л по сравнению с исходными значениями $231,0 + 1,4$ мкм/л), а также наблюдалась положительная динамика в

нормализации размеров печени (у 87,6% против 60%). Нарушение пигментного обмена восстанавливалось быстрее при введении Реамберина ($p < 0,01$) в сравнении с группой больных, находящихся на симптоматической терапии. При изучении влияния Реамберина на биохимические показатели в процессе терапии у больных вирусным гепатитом С обращает внимание достаточно выраженная положительная динамика параметров АлАТ, билирубина, а также SH-, SS-групп.

В результате проведенного исследования установлена эффективность препарата в качестве дезинтоксикационного, антиоксидативного средства; отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций делают применение препарата при вирусных поражениях печени перспективным. У больных опытной группы достоверно чаще, чем в контрольной, наблюдались положительная динамика уменьшения размеров печени и купирование желтухи. К моменту выписки больного из стационара нормализация размеров печени наступала у 45% обследованных. ***Все пациенты, получавшие базисную терапию, выписаны с явлениями гепатомегалии.*** Среди биохимических показателей отмечена наиболее существенная положительная динамика под влиянием лечения Реамберином в отношении уровня общего билирубина, АлАТ и SH-групп в сыворотке крови, показатели которых снижались более выражено по сравнению с контролем.

На основании результатов изучения препарата Реамберин можно прийти к заключению, что этот препарат целесообразно рекомендовать для применения с лечебной целью при:

- острых вирусных гепатитах В и С, протекающих на фоне токсического поражения печени;
- хронических вирусных гепатитах В и С;
- сочетанных формах HBV и HCV-вирусной инфекции;
- на фоне сопутствующей патологии почек и сердечно-сосудистой системы. Рекомендуемая суточная доза препарата Реамберин – 200 – 400 мл в течение 2 – 10 дней в зависимости от формы заболевания.

Реамберин может быть использован в качестве дезинтоксикационного средства перед назначением специфической противовирусной терапии больным с различными клиническими формами вирусных гепатитов, включая микст-формы.

Применение Реамберина для интенсивной терапии различных форм тяжёлых гепатитов позволило сделать выводы:

1. Инфузии 1,5% раствора реамберина хорошо переносятся больными различными формами вирусных гепатитов В и С (аллергических реакций не было). Отмечена высокая терапевтическая эффективность реамберина в комплексной терапии тяжелых больных ВГ: препарат обладает выраженными дезинтоксикационными, антиоксидантными, гепато- и нефропротекторными свойствами. Выявлено сокращение сроков госпитализации и уменьшение числа случаев использования гормонов у пролеченных больных по сравнению с группой клинического контроля.

2. Реамберин способствовал быстрой нормализации основных биохимических показателей у больных ВГ. Достоверно повышался антиоксидантный потенциал сыворотки крови, возрастала неспецифическая резистентность организма. Использование реамберина в комплексной терапии тяжелых больных ВГ наркоманов сопровождалось отчетливым дезинтоксикационным эффектом с благоприятным исходом крайне тяжелых состояний (печеночной комы).

4. Реамберин рекомендуется включать как обязательное патогенетическое средство в комплексную терапию тяжелых больных различными формами ВГВ и ВГС, а также больных с признаками полиорганных поражений вследствие экзо- и эндогенного токсикоза.

Таким образом, включение реамберина в комплексную терапию постгипоксических расстройств у больных перенесших критическое состояние, несомненно способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению выражение 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.

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 Реамберин в клинической реанимационной и нейрореанимационной практике в качестве инфузионного нейрометаболического корректора.

Препарат Реамберин 1,5% для инфузий может быть использован и 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 после-операционном периоде. 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.

Реамберин 1,5% для инфузий может быть рекомендован и для терапии больных с сосудистыми поражениями головного мозга при развитии синдрома

полиорганной недостаточности. Применение Реамберина показано как для предоперационной подготовки больных с сосудистыми поражениями головного мозга (при геморрагическом инсульте, когда планируется хирургическое вмешательство), так и для проведения интенсивной терапии в послеоперационный период. Препарат может быть использован в качестве корректора характерных для больных с ишемическими и вторичными ишемическими поражениями головного мозга при развитии синдрома полиорганной недостаточности, расстройств энергометаболизма, что способствует уменьшению выраженности эндотоксикоза, постишемических поражений как по клинико-лабораторным, так и по энцефалографическим параметрам. Применение препарата позволяет увеличить период жизни пациентов и снизить уровень летальности больных с сосудистыми поражениями головного мозга даже при развитии синдрома полиорганной недостаточности. Реамберин может быть использован как комплексный энергометаболит и корректор инфузионных расстройств у больных с сосудистыми поражениями головного мозга как ишемического, так и геморрагического характера в качестве средства выбора для недифференцированной патогенетически обусловленной терапии.

Реамберин – препарат, обладающий дезинтоксикационным, антигипоксическим, антиоксидантным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием. Основной фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в дыхательной цепи митохондрий клеток с увеличением внутриклеточного фонда макро-энергетических соединений аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ) и стабилизацией гепатоцитов, кардиомиоцитов и других клеток организма.

В постинфарктный период препарат стимулирует репарационные процессы в миокарде.

Реамберин активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных органах, оказывая мембраностабилизирующее действие на клетки головного мозга, миокарда, печени и почек.

Препарат способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, что проявляется снижением уровня в крови маркерных ферментов поражения ткани печени.

Таким образом, Реамберин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток.

Препарат активирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. Обладает умеренным диуретическим действием.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
09.02.04 №65
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0530/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

Реамберин®
(REAMBERIN)

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 , натрію хлориду 0,006 г, калію хлориду 0,0003 г,
магнію хлориду 0,00012г;
допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення.
Код АТС В 05Х А3І.

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 Реамберин сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів – маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні ефект розвивається в міру потрапляння препарату у кров і зберігається від 3 до 12 годин, залежно від функціонального стану нирок і швидкості кровотоку.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Препарат призначений для застосування у дорослих.

Реамберин у дорослих як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, масивна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, інші 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, затяжні форми вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенне (краплинне), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більш 90 крап/хв (1-1,5 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 застосовують 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.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергійні 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. Дитячий вік.

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 в період вагітності.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів. Сумісний з усіма лікарськими засобами, що використовуються в інтенсивній терапії та реанімації.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Припустимим є 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

ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»,
Російська Федерація, 191119,
м. Санкт-Петербург, Ліговський пр., 112;
т/ф (812)2330282, 1108225.

**Директор Державного фармакологічного
центру МОЗ України,
академік АМН України**

О.В. Стефанов

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 кровяной системы активирует 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 активирует процесс элиминации дефектных клеток (опухолевых, пораженных вирусами и пр.). Активирует процессы фагоцитоза, пролиферации и дифференцировки преимущественно Т-лимфоцитов в условиях иммуносупрессии, активирует пролиферацию и дифференцировку клеток гемопоэтической ткани и усиливает процессы эритро-, лимфо-, гранулоцито- и моноцитопоэза; активирует 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 аминокислот 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 трактавоспалительные 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. Рекомендуемые 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) 370-24-91.
www.ama.dp.ua**