

**Применение препарата
РЕАМБЕРИН 1,5%
у эндокринологических больных**

РАЗРАБОТКА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ РЕАМБЕРИНА

И.В. Сарвилина

Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону

Сегодня на фармацевтическом рынке России представлено большое количество средств метаболической направленности действия, которые в зарубежной медицинской литературе определяются как “модификаторы биологического ответа”. Основной проблемой в применении их в клинической практике является отсутствие доказательных режимов дозирования при каждой конкретной патологии и у каждого конкретного пациента. Эта проблема связана как с отсутствием многоцентровых рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения данной группы лекарственных средств, так и разработанной технологической платформы для проведения фармако-кинетических исследований и оценки фармакодинамических эффектов на молекулярном уровне.

В настоящем исследовании (на примере популяции пациентов с сахарным диабетом (СД) тип 1, находящихся в стадии декомпенсации) разработана схема оценки фармакодинамических эффектов и предложена новая методика оценки фармакокинетических показателей инфузионной среды «Реамберин 1,5% для инфузий» в состав которой входит активное вещество – смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты, электролиты в оптимальных для солевого кровезаменителя концентрациях.

СД относится к распространенным заболеваниям. Им страдает около 3-4% населения. Ожидаемая распространенность СД к 2010 году составит около 215 млн человек [1]. СД тип 1 составляет 15-20% от всех больных диабетом. В настоящее время, несмотря на появляющиеся эпидемиологические данные и результаты многоцентровых исследований, свидетельствующих о наличии патогенетической взаимосвязи между метаболическими расстройствами при СД и его осложнениями, современные клинические руководства и международные рекомендации не уделяют достаточного внимания новым методам лечения СД, эффективно воздействующим на метаболомные процессы. В связи с интенсивным развитием новых знаний в области геномики, транскриптомики, метаболомики становятся возможными разработка и применение лекарственных средств с

целенаправленным воздействием на молекулярные процессы, происходящие на уровне клетки при СД. СД сопровождается структурными изменениями сосудов и ткани почек, сердца, головного мозга. В основе этих изменений лежит энергодефицит, нарушение ресинтеза белка, фосфолипидов и других структурных компонентов клетки, активация свободнорадикального окисления. Дискуссионным остается вопрос, касающийся применения лекарственных средств, обладающих метаболическим действием и способствующих улучшению нейронального метаболизма, стабилизации физиологических механизмов ауторегуляции мозгового, кардиального и почечного кровообращения, которые нарушены в условиях энергетического дисбаланса при СД тип 1.

Цель работы – разработка нового подхода к индивидуализации дозирования лекарственных средств с метаболической направленностью действия у пациентов с СД тип 1 на примере инфузионной среды «Реамберин 1,5% раствор для инфузий» в условиях клинико-фармакологического исследования с разработкой новых методов оценки регуляции и функционирования метаболических шунтов, связанных с продукцией и трансформацией янтарной кислоты.

Материал и методы

Настоящее исследование являлось проспективным сравнительным с параллельным дизайном. В исследование было включено 36 пациентов с СД тип 1, находившихся в стадии декомпенсации, согласно клинико-anamnestической характеристике, представленной в таблице 1. Контрольную группу пациентов составили 17 человек, принимавших интенсифицированный режим инсулинотерапии (ИИ), исследуемую группу – 19 человек, получавших ИИ и Реамберин 1,5% раствор, внутривенно капельно, со скоростью 60 капель в минуту, 400 мл, в 17.00, через 48 часов, количество внутривенных введений – 5. Категория пациентов с СД тип 1 соответствовала критериям СД тип 1 подтип Б, отличающегося от пациентов с СД тип 1 подтип А длительностью заболевания к моменту появления потребности в инсулине (не превышает 3-4 лет). Конечной точкой исследования являлись критерии компенсации СД [2]. В стадии декомпенсации больной получал ИИ, включавшую введение инсулина короткого действия (Хумулин R, Eli Lilly, США) и инсулина продленного действия дважды в день (вместо базальной секреции, Хумулин Н, Eli Lilly, США). Доза инсулина короткого действия определялась из расчета 1 ЕД на каждые 1,7 ммоль/л. постпрандиальной гликемии выше 7,8 ммоль/л. Инсулин средней продолжительности действия назначался в начальной дозе из расчета 0,2-0,5 Ед/кг веса и

корректировался по уровню гликемии: натощак 1 ЕД инсулина на каждые 1,1 ммоль/л, превышающие 7,7 ммоль/л.

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Показатель	Целевая популяция (выборка)
Пол (мужчины/женщины)	12/24
Возраст, годы: I возрастная группа (до 25 лет), кол.	8
II возрастная группа (до 30 лет), кол.	22
III возрастная группа (до 50 лет), кол.	6
Масса тела, кг	68,2 ± 3,7
Индекс массы тела, кг/см ²	25,5 ± 1,1
Рост, см	170,3 ± 3,3
Длительность диабета, годы	7,8 ± 2,3
Длительность АГ годы:	
I ст.	3,2 ± 1,8
II ст.	6,8 ± 1,2
III ст.	9,8 ± 1,6
Длительность приема инсулина, годы	5,7 ± 1,1
Сроки возникновения потребности в инсулине, годы	2,4 ± 0,5
Диабетическая нефропатия: стадия начинающейся диабетической нефропатией (III стадия), кол.	27
ХСН, ФК, кол.: ФК I класс	15
Диабетическая нейропатия, кол.	18

Для оценки влияния Реамберина на фоне ИИ на гликодинамику у больных определяли содержание глюкозы натощак и в 9.00, 13.00, 17.00 (гликемический профиль больного) на биохимическом диализаторе BioStat Fax+ (США). Для оценки характера изменений концентрации глюкозы использовались критерии диагностики СД и других нарушений толерантности к глюкозе, предложенных американской ассоциацией диабета. Определялся уровень HbA_{1c}, являвшийся косвенным подтверждением наличия метаболического

эффекта у Реамберина на фоне ИИ. Нормальный уровень HbA_{1c} не превышал 8,3%. О степени компенсации углеводного обмена в процессе лечения инсулином и Реамберинот судили по следующим показателям HbA_{1c}: HbA_{1c} до 9% – хорошая компенсация; HbA_{1c} 9-10 – удовлетворительная компенсация; HbA_{1c} более 10% – плохая компенсация. Концентрация креатинина определялась кинетическим методом по реакции Яффе. Регистрировались уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, иммунореактивного инсулина (ИРИ), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃) методом радиоиммунологического анализа (РИА). Концентрация глутамата в сыворотке крови определялась с целью анализа роли янтарной кислоты в реализации активности глутамата в организме пациентов с СД тип 1 на фоне приема Реамберина (биохимический анализатор BioStat Fax+, США). Для оценки активности ПОЛ определяли содержание МДА по реакции с ТБК в кислой среде. Норма составляет 3,4-6,8 мкмоль/л. Определение активности СОД основано на способности фермента подавлять реакцию восстановления нитросинего тетразолия супероксидным анион радикалом, генерированным *in vitro* в системе ксантин: ксантиноксидаза. Динамика содержания Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ в сыворотке крови больных СД тип 1 оценивалась методом пламенной спектрофотометрии. Определение ионов хлора в сыворотке крови выполнялось меркуриметрическим методом с индикатором дифенилкарбазоном. Регистрировали степень протеинурии и уровень креатинина в моче. Применялась методика S. M. Marshall в оценке соотношения альбумин/креатинин мочи (ДСА - 2000, «Bayer»). [3, 4, 5].

В настоящее время разрабатывается технологическая платформа для фармакокинетического анализа Реамберина на основе концентраций янтарной кислоты (уровня концентрации янтарной кислоты в крови пациента до назначения и на фоне приема Реамберина) в биологических жидкостях у данного контингента больных. В программе ADAPT II рассчитываются индивидуальные значения оптимальных моментов измерений концентрации сукцината в крови в популяции пациентов с СД тип 1.

В качестве внутреннего стандарта применялась янтарная кислота (сукцинат, Sigma Aldrich, Германия).

Условия LC/MS-анализа. Электроспрейная ионизация (ESI), скорость потока через колонку 1,5 мл/мин, температура генератора азота 3500°C со скоростью потока азота 12 л/мин, давление распылителя 172 кПа, хроматографическая колонка Hypersil Amino Acid (5µm, 250x4,6 mm), температура на колонке подвижные фазы ацетонитрил: аммония ацетат (Sigma Aldrich) (70:30 от объема соответственно). Диапазон m/z составляет 50-200. Вводимый объем образца 5 мкл.

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивали по опроснику the Diabetes Quality of Life (низкий бал – дискомфорт и беспокойство, высокий – удовлетворительное КЖ). Длительность исследования составила 1 месяц.

Первичную и вторичную статистическую обработку материала исследования проводили на персональном IBM совместимом компьютере с процессором Pentium IV с использованием пакета статистических программ для биомедицинских исследований «Statistica 6.0». В клиническом исследовании определялись следующие параметры описательной статистики; средняя (M), стандартная ошибка средней (SEM), t-критерий Стьюдента. Проводилась оценка нормальности распределения полученных данных.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе пациентов отмечено достоверное снижение среднесуточного, максимального уровней глюкозы при отсутствии достоверных изменений ее минимального уровня и уровня HbA_{1c}, концентрации МДА в крови, скорости образования сопряженных диенов и концентрации глутаминовой кислоты в крови. Зарегистрировано значимое увеличение уровня СОД в крови и продолжительности лаг-периода (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей гликемии, глутамата и активности продуктов ПОЛ в крови пациентов СД тип 1 (контрольная группа)

Параметры	Исходно M ± SEM	через месяц M ± SEM
Глюкоза плазмы, ммоль/л		
среднесуточный уровень	9,3 ± 3,9	6,53 ± 0,6***
максимальный уровень	13,5 ± 3,4	10,2 ± 0,3***
минимальный уровень	4,6 ± 1,4	4,6 ± 0,3`
HbA _{1c} , %	10,3 ± 0,7	9,3 ± 0,3`
Концентрация МДА, мкмоль/л	1,8 ± 0,03	1,7 ± 0,05`
Лаг-период (мин)	55,3 ± 2,4	60,8 ± 1,8*
Скорость образования сопряженных диенов, нмоль х л ⁻¹ х мин ⁻¹	17,6 ± 0,3	17,1 ± 0,5`
СОД, усл. ед.	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,1**
Глутаминовая кислота, мкмоль/л	37,3 ± 2,7	38,9 ± 4,0`

` – недостоверные различия; * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

Применение Реамберина приводило к достоверному снижению среднесуточного, максимального и минимального уровней глюкозы, HbA_{1c} концентрации МДА, уменьшению продолжительности лаг-периода и скорости образования ДК с увеличением СОД и содержания глутаминовой кислоты в крови (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей гликемии, глутамата и активности продуктов ПОЛ в крови пациентов СД тип 1 на фоне приема ИИ и Реамберина

Параметры	Исходно М ± SEM	Через месяц М ± SEM
Глюкоза плазмы, ммоль/л среднесуточный уровень максимальный уровень минимальный уровень	9,94 ± 0,48 14,07 ± 1,55 4,98 ± 0,78	5,48 ± 0,59*** 8,59 ± 0,58*** 4,18 ± 0,35`
HbA _{1c} , %	10,21 ± 0,40	8,11 ± 0,38***
Концентрация МДА, мкмоль/л	1,79 ± 0,079	1,55 ± 0,036***
Лаг-период (мин)	56,39 ± 1,92	61,39 ± 1,76***
Скорость образования сопряженных диенов, нмоль × л ⁻¹ × мин ⁻¹	17,77 ± 0,43	16,38 ± 0,15**
СОД, усл. ед.	1,12 ± 0,095	1,44 ± 0,058***
Глутаминовая кислота, мкмоль/л	34,21 ± 3,33	68,2 ± 2,34***

` – недостоверные различия; * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

Таблица 4

Динамика показателей протеинурии и уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов контрольной группы

Параметры	Исходно М ± SEM	Через месяц М ± SEM
Креатинин, мкмоль/л	103,5 ± 8,6	96,7 ± 3,7`
Протеинурия, г/сут	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1`

` – недостоверные различия; * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

Таблица 5

Динамика показателей протеинурии и уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов с СД тип 1 на фоне приема ИИ и Реамберина

Параметры	Исходно M ± SEM	Через месяц M ± SEM
Креатинин, мкмоль/л	106,4 ± 4,6	72,3 ± 3,0***
Протеинурия, г/сут	1,6 ± 0,02	0,4 ± 0,2***

– недостоверные различия; * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

Таблица 6

Оценка микроальбуминурии по соотношению альбумин/креатинин мочи в контрольной и исследуемой группах пациентов с СД тип 1

Режимы фармакотерапии	Альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль) M ± SEM
ИИ	
исходно	12,4 ± 0,3
через месяц	12,1 ± 0,2`
ИИ + Реамберин	
исходно	12,1 ± 0,2
через месяц	4,7 ± 0,1***

– недостоверные различия; * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

В контрольной группе пациентов с СД тип 1 и в исследуемой группе обнаружены микро-, макроальбуминурия и протеинурия, при этом уровень креатинина сыворотки крови находился на верхней границе нормальных значений (табл. 4, 5). Применение Реамберина сопровождалось достоверным уменьшением выраженности протеинурии, при статистически значимом снижении концентрации креатинина в сыворотке крови в пределах нормальных значений по сравнению с контрольной группой (таблица 5). В контрольной группе пациентов выявлено увеличение коэффициента альбуминурия/креатинин мочи > 10 мг/ммоль, что свидетельствовало о существовании стабильной микроальбуминурии (таблица 6). В группе больных, принимавших Реамберин зарегистрировано статистически достоверное устранение микроальбуминурии с последующим снижением отношения альбумин/креатинин мочи (табл. 6).

В контрольной группе отмечено достоверное уменьшение концентрации ионов Na^+ , ионов хлора в сыворотке крови при увеличении содержания ионов Ca^{++} и соотношения Na^+/K^+ (табл. 7). В группе пациентов, получавших ИИ и Реамберин, отмечалось достоверное и более выраженное уменьшение ионов Na^+ , K^+ и хлора в сыворотке крови при значимом увеличении соотношения Na^+/K^+ , Mg^{++} и Ca^{++} в сыворотке крови (табл. 8).

Таблица 7

Изменение параметров электролитного баланса у пациентов с СД тип 1 (контрольная группа)

Параметры	Исходно М ± SEM	Через месяц М ± SEM
Na^+ , ммоль/л	155,7 ± 2,3	147,9 ± 3,8*
K^+ , ммоль/л	5,0 ± 0,4	4,5 ± 0,2`
Na^+/K^+	30,2 ± 2,2	32,5 ± 1,9*
Mg^{++} , мкмоль/л	0,5 ± 0,05	0,51 ± 0,1`
Cl^+ , ммоль/л	107,8 ± 2,7	98,2 ± 3,7*
Ca^{++} , ммоль/л	2,2 ± 0,1	2,5 ± 0,1*

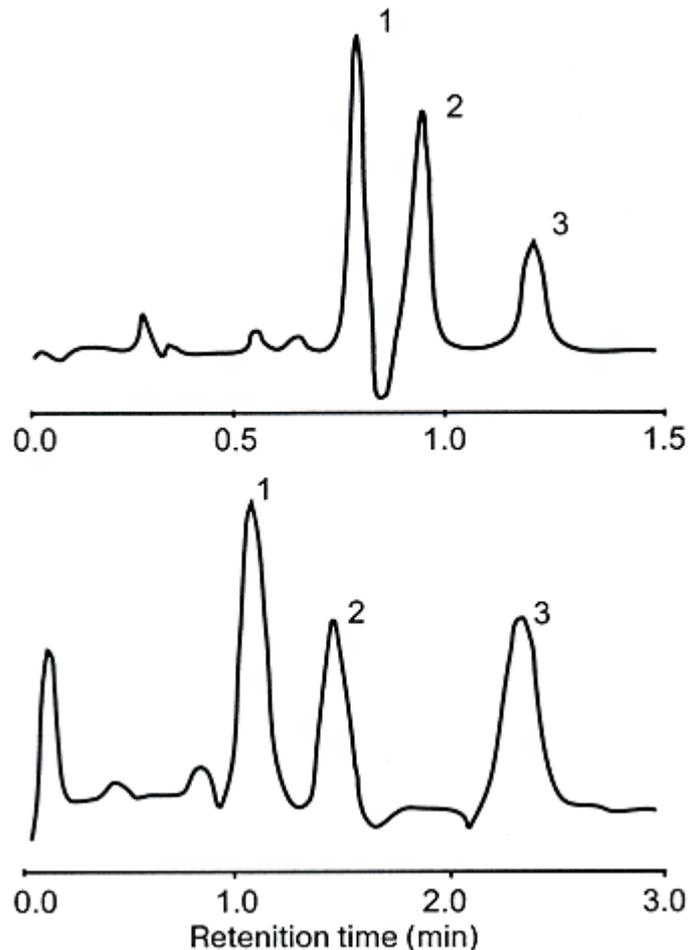
` – недостоверные различия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблица 8

Изменение параметров электролитного баланса у пациентов с СД тип 1 на фоне приема ИИ и Реамберина

Параметры	Исходно М ± SEM	Через месяц М ± SEM
Na^+ , ммоль/л	154,9 ± 2,5	139,8 ± 3,5***
K^+ , ммоль/л	5,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3***
Na^+/K^+	29,7 ± 1,9	35,7 ± 1,4***
Mg^{++} , мкмоль/л	0,5 ± 0,05	0,8 ± 0,04***
Cl^+ , ммоль/л	106,3 ± 2,6	97,3 ± 2,9***
Ca^{++} , ммоль/л	2,3 ± 0,1	2,5 ± 0,03**

` – недостоверные различия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$



**Рис. 1. Хромато-масс-спектрометрические пики:
1-гомоцистеин; 2-метилмалоновая кислота**

Анализ результатов исследований содержания гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси, оси гипофиз-щитовидная железа и инсулина в течение суток в состоянии покоя, а также АКТГ у пациентов с СД тип 1, обнаружил, что уровни этих гормонов значительно выше, чем вечерние, за исключением ТТГ (табл. 9, 10). Сравнительный анализ содержания гормонов в крови пациентов контрольной группы продемонстрировал следующие закономерности

У больных, принимавших Реамберин, значительно уменьшался процент лиц с неудовлетворительным КЖ и увеличивалось количество пациентов с удовлетворительным КЖ по шкале the Diabetes Quality of Life по сравнению с контрольной группой пациентов.

В ходе исследования обнаружен высокий терапевтический эффект янтарной кислоты («Реамберин 1,5% для инфузий»), связанный с гормонально-метаболическим (обменно-модифицирующим) и антиоксидантным действием вещества. Как известно, основной причиной поражения органов-мишеней (сердце, головной мозг, почки, глазное дно) при СД тип 1 является поражение сосудов этих органов. Основная роль в развитии сосудистых осложнений СД

принадлежит неферментативному аутоокислительному гликозилированию и окислительному стрессу. При терапии Реамберином, вероятно, увеличивается чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину и уменьшается гипергликемия, что устраняет механизмы активации окислительного стресса. Увеличение чувствительности к экзогенному инсулину может быть связано с положительным действием сукцината на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизацию структуры и функции митохондрий, ионный обмен в клетке, о чем косвенно могут свидетельствовать внеклеточные изменения Na^+/K^+ , Ca^{++} , хлора, Mg^{++} . Обнаружены сопряженные изменения функционирования оси гипофиз-надпочечники и системы ПОЛ-АОС на фоне приема Реамберина. Наиболее вероятной мишенью представляются глюкокортикоидные рецепторы II и III типа. Механизм их ингибирования (концепция G. Vailette) может быть связан со взаимодействием со вторым неспецифическим локусом, расположенным вне пределов специфического глюкокортикоидного локуса глюкокортикоидного рецептора II и III типа, что вызывает трансформацию специфического глюкокортикоидного локуса, которая является причиной снижения глюкокортикоидсвязывающей способности рецептора II и III типа. В конечном итоге, снижается уровень активности Ca^{++} -кальмодулинзависимой NO-синтазы с восстановлением физиологического уровня NO. Возможными механизмами реализации кардио- и вазопротективного эффекта Реамберина у пациентов с СД тип 1 являются:

- 1) устранение неблагоприятных эффектов гипергликемии – угнетение активности гликозилирования, пероксидации белков и радикала NO;
- 2) влияние на биохимические процессы – бета-окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование глюкозы в миокарде, синтез АТФ, синтез коллагена в сердце;
- 3) опосредованное изменение уровня функционирования нейроэндокринной регуляции (инсулин, кортизол, T_3).

Достоверное уменьшение активности ПОЛ и снижение концентрации HbA_{1c} у пациентов с СД тип 1 в ходе приема Реамберина может свидетельствовать о снижении образования продуктов неферментативного гликозилирования белков-оснований Шиффа (обратимых), слабо обратимых (продуктов Амадори) и необратимых конечных продуктов гликозилирования. На уровне нефрота представляется вероятным возникновение на фоне приема Реамберина явления адаптационного резерва, который связан с активностью глутаматдегидрогеназного комплекса: происходит снижение активности глутаматдегидрогеназы, что может быть вызвано увеличением содержания $\text{NAD}\cdot\text{H}_2$ в результате торможения активности ферментов $\text{NAD}\cdot\text{H}$ -дегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях почек. Возможно накопление пиридиннуклеотида за счет генетически опосредованного синтеза, являющегося аллостерическим регулятором глутаматдегидрогеназы, что обращает ферментативную реакцию в сторону образования глутаминовой кислоты, которая способна связать аммиак в этот период. Другим важным следствием обращения этой ре-

акции является генерирование окисленного NAD, наличие которого обеспечивает возможность катализа дегидрирования субстратов. На уровне нефрона происходит убывание глутамата в цикле Робертса, что способствует предохранению сукцинатдегидрогеназы от ингибирующего действия оксалоацетата и обеспечивает достаточно высокий уровень энергопродукции для клеток органа. Увеличение окисления глутамата может приводить к шунтированию α -кетоглутарата с преобразованием последнего в цикле Кребса. Наблюдающаяся активация гликолиза является одним из механизмов, способствующих поддержанию уровня АТФ, а также служит поставщиком субстратов окисления для цикла Кребса. С другой стороны, не исключен рост глутаминсинтетазы, что может способствовать накоплению N-ацетилглутамата, активирующего карбоамилсинтетазу.

Механизмами антиоксидантного эффекта Реамберина в отношении нейронов головного мозга являются:

- увеличение активности процессов гликолиза при снижении активности бета-окисления жирных кислот посредством прямого воздействия на транспортные системы переноса глюкозы в клетку;
- усиление активности окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ в митохондриях сопровождается повышением активности креатинфосфокиназной системы, что сопряжено с нормализацией окислительно-восстановительных процессов нарушаемых при дисциркуляторной энцефалопатии;
- усиление окисления NAD-H и генерации NAD⁺;
- усиление метаболизма накапливающегося при нарушении мозгового кровотока лактата, который используется для синтеза глюкозы и гликогена и способствует ускорению метаболизма пирувата путем присоединения низкомолекулярных радикалов в оксалоацетат с дальнейшим включением последнего в цикл Кребса.
- создание физиологических концентраций глутамата, близких к верхней границе нормы, может определять ингибирование синтеза NO⁺ в связи с блокадой индуцибельной синтазы NO;
- восстановление уровня глутатиона в результате блокады S – нитрозилирования и уменьшение активности пентозофосфатного пути.

Механизмы реализации психокорректирующего эффекта Реамберина, лежащего в основе улучшения КЖ, могут быть связаны с основными путями синтеза ГАМК с учетом эффекта Бэша (компартиментализация метаболизма глутамата, глутамин и ГАМК). Возможна активация γ -глутамильного цикла. Представляется возможным влияние Реамберина на активность окислительного декарбоксилирования α -кетоглутарата с образованием сукцинил-КоА, так как данная реакция обеспечивает поддержание суммарной концентрации

метаболитов цикла на стационарном уровне. Образование α -кетоглутарата способствует его дальнейшему участию как в ЦТК, так и в глутаматдегидрогеназной и трансаминазной реакциях. Сукцинатдегидрогеназная реакция играет большую роль в энергетическом метаболизме при хронической гипоксии и обеспечивает поддержание энергетического баланса ткани, особенно на пиридиннуклеотидном участке дыхательной цепи. Основными энергозависимыми процессами, функция которых улучшается при приеме Реамберина, являются: проведение нервных импульсов; поддержание пространственной ориентации и конформации структурных единиц нейрона; образование синаптических структур, функционирование синапсов; нейрологическая память; трансмембранный перенос субстратов, нейромедиаторов; аксональный и ретроградный ток.

Выводы

Продемонстрирована необходимость разработки «стратегии» оптимизации режимов метаболической биорегуляции на примере одной нозологии (СД тип 1) на основе комплексной системы анализа фармакодинамических эффектов инфузионного раствора «Реамберин 1,5%» Разработана новая платформа для фармакокинетического анализа при применении Реамберина 1,5% для инфузий.

Список литературы

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулинзависимого сахарного диабета // Кардиология.- 1998.-№3.-С- 47-55.
2. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance //Diabetes,- 1979,-Vol. 28,- P, 1039- 1057.
3. Hoffman G.F. Organic acid analysis // Blau N., Duran M., Blaskovics M.E., eds. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases,- Chapman & Hall London, 1996,- P. 31-40.
4. Holleland G., Schneede J., Ueland P.M., Lund P.K., Refsum H., Sandberg S. Cobalamin deficiency in general practice. Assessment of the diagnostic utility and cost-benefit analysis of methylmalonic acid determination in relation to current diagnostic strategies//Clin.Chem,- 1999,- Vol. 45.- P.189-198.
5. Pfeiffer C.M., Smith S.J., Miller D.T., Gunter E.W., Comparison of serum and plasma methylmalonic acid measurements in 13 laboratories: an international study // Clin.Chem. - 1999,- Vol. 45. – P 2236-2242.

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.И. Ковалева, Н.А. Корнеева

Кафедра внутренних болезней

педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ

Аутоиммунный тиреоидит. Проблемы, этиопатогенез, клиническая картина

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой аутоагрессивное заболевание, морфологическим субстратом которого является лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация щитовидной железы с последующим ее разрушением и замещением соединительной тканью; процесс обусловлен аутоиммунизацией тиреоидными антигенами. При АИТ генетическая предрасположенность окончательно не доказана.

Аутоиммунный тиреоидит относится к одной из важнейших и актуальных проблем современной эндокринологии с недостаточной ясностью патогенетических механизмов, отсутствием объективных и надежных методов диагностики, включая иммунологические. В патогенезе могут лежать как нарушения процессов иммунологического контроля, так и изменения в клетках самих эндокринных желез, которые могут быть генетически детерминированы либо индуцироваться внешними факторами: ухудшением экологических условий обитания; дефицитом или избытком йода; радиоактивным загрязнением местности; нарастающей общей алергизацией населения и инфицированностью его вирусами. АИТ страдают 3-4% населения земного шара. Согласно литературным данным, АИТ чаще встречается у женщин в возрасте 40-50 лет (соотношение женщин и мужчин составляет 10 – 15:1), но может отмечаться и в более молодом возрасте. Клиническими симптомами являются значительная локальная или диффузная (чаще симметричная) плотность щитовидной железы, умеренные боли. Размеры щитовидной железы (ЩЖ) могут быть различными. В зависимости от размеров железы выделяют: 1) гипертрофическую форму АИТ (ЩЖ диффузно-плотная, ее функция не нарушена или нарушена умеренно – гипотиреоз или тиреотоксикоз); 2) атрофическую форму (ЩЖ никогда не была увеличенной или ранее было некоторое умеренное ее увеличение), в момент обследования ЩЖ уменьшена,

отмечается гипотиреоз. АИТ обычно развивается постепенно. Иногда вначале проявляются признаки тиреотоксикоза, генез которого неясен. Он или связан с разрушением фолликулов, или объясняется сочетанием АИТ и диффузного токсического зоба (ДТЗ). Позднее нередко развивается гипотиреоз.

АИТ может сочетаться с другими аутоиммунными болезнями и синдромами: диффузным токсическим зобом, инфильтративной (аутоиммунной) офтальмопатией, миастенией, синдромом Шагрена, витилиго, аллопецией, лимфоидноклеточным гипопизитом, коллагенозами. Многие авторы не разграничивают ДТЗ и АИТ, считая, что их клинические проявления составляют единый спектр с нечетким переходом.

Клиническая симптоматика АИТ обусловлена не только местными жалобами, но и дефицитом тиреоидных гормонов, возникающими вследствие этого общеметаболическими сдвигами. С последними связаны различные кардиальные, сосудистые, неврологические, желудочно-кишечные нарушения. В ряде случаев определяющими в клинической картине являются нарушения сердечно-сосудистой системы.

Гипотиреоз прогрессирует постепенно. В основе развития гипотиреоза лежит длительный и выраженный дефицит тиреоидных гормонов со снижением окислительных процессов и термо-генеза, накоплением продуктов обмена, что ведет к функциональным нарушениям ЦНС, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем, а также своеобразному слизистому отеку различных тканей и органов, включая слизистый выпот в полости плевры и перикарда.

АИТ является составляющим аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС). АПС – это первичное поражение аутоиммунным процессом двух и более желез. Выделяют АПС первого и второго типа. АИТ входит в АПС-II в виде сочетания АИТ и ДТЗ. Частота встречаемости от 69 до 97%.

Связи между аутоиммунным процессом в щитовидной железе и гематологическими заболеваниями стали изучать в последнее десятилетие, хотя о влиянии некоторых заболеваний ЩЖ на систему гемопоза известно давно. Особенно заметными эти связи оказались при нарушении функции ЩЖ. При тенденции к гипертиреозу нередко наблюдается эритроцитоз. При выраженном тиреотоксикозе обнаруживаются анемия, лимфоцитоз, лимфаденопатия и увеличение селезенки, а также эозинофилия, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Встречаются лимфатические и другие опухоли. Имеются отдельные сведения о сочетании АИТ и аутоиммунных процессов в системе гемопоза.

Вторичное вовлечение ЩЖ в патологический процесс при генерализованных лимфомах наблюдается нередко – частота поражения среди больных достигает 20%. Лимфомы ЩЖ бывают обычно диффузного типа, нередко лимфоплазматические, часто они возникают на фоне уже имевшегося лимфоцитарного тиреоидита. Нодулярные лимфомы редки. АИТ может сочетаться и с раком ЩЖ.

У беременных женщин достаточно часто определяется повышенный уровень антител к щитовидной железе. При этом обязательно следует оценивать

функцию ЩЖ. Если антитела к тиреоидной пероксидазе положительны, то у 20% беременных имеется нарушение функции ЩЖ, и в данном случае мы говорим об АИТ. Отмечено, что у больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом с явлениями гипотиреоза, в период беременности наблюдается спонтанная ремиссия. Однако имеются наблюдения, когда у больных с АИТ, у которых до и в течение беременности отмечалось эутиреоидное состояние, после родов развивались явления гипотиреоза.

У детей от матерей с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе даже при нормальной функции ЩЖ имеется повышенный риск задержки умственного развития.

У 12% женщин имеются в послеродовом периоде те или иные отклонения в состоянии ЩЖ, и лишь у половины из них тиреоидный статус нормализуется спустя 3 года после родов. Данные свидетельствуют о выявлении нового белка – фермента, с помощью которого йод поступает в ЩЖ, – Na-I-simporter (NIS), который, связываясь с Na-K-АТФ-азой, обеспечивает и выделение йода с молоком в молочной железе в период лактации. У людей с АИТ наряду с антителами к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТРО) могут быть антитела и к NIS.

Верификация диагноза при патологии щитовидной железы основывается преимущественно на трех критериях: оценка функционального состояния ЩЖ, морфологические изменения в ней, этиологическая или патогенетическая сущность заболевания.

Единой морфологической классификации АИТ не существует. Принято выделять три гистологических варианта: лимфоидный, лимфоцитарный, фиброзный.

Диагностика АИТ

Лабораторно-инструментальные методы диагностики АИТ включают неспецифические лабораторные и инструментальные тесты, исследование гормонального статуса, иммунного статуса, онкомаркеров, радиоизотопное сканирование (сцинтиграфию), динамическую тиреоидолимфосцинтиграфию, лучевые методы в виде бесконтрастной рентгенографии и пневмотиреоидографии, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, ангиографию, реографию, полярографию, термографию, ультразвуковые методы диагностики, морфологические методы – тонкоигольную биопсию.

Для диагностики заболеваний следует выбирать наиболее значимые в каждом конкретном случае методы. Современные иммунологические исследования с определением титра тиреоидстимулирующих или тиреоидингибирующих антител и Fas-антигена особенно важны для проведения дифференциальной диагностики АИТ, которая только на первый взгляд представляется простой, а суждения многих исследователей о частоте АИТ сильно отличаются, что в значительной степени связано с различной оценкой существующих методов.

Лечение АИТ

Специфической терапии АИТ не существует.

В тиреотоксической фазе АИТ целесообразна симптоматическая терапия р-блокаторами.

На фоне применения тиреостатиков при гипертиреоидной форме АИТ, неправильно трактуемой как диффузный токсический зоб (особенно при значительном увеличении щитовидной железы), уже через 7-10 дней у больных полностью исчезают явления тиреотоксикоза и появляются симптомы гипотиреоза. При истинном диффузном токсическом зобе эутиреоидное состояние развивается не ранее третьей недели от начала лечения. Указанные особенности эффекта тиреостатиков позволяют верифицировать диагноз и адекватно изменить тактику лечения. Сочетание ДТЗ и АИТ медикаментозно ведется тиреостатическими препаратами, соединениями йода, карбонатом лития, перхлоратом калия, Р-блокаторами, терапией радиоактивным йодом. Йодиды в дозе 0,1 мг на кг веса тела угнетают внутритиреоидальный транспорт йода, биосинтез тиронинов и снижают высвобождение тиреоидных гормонов из ЩЖ. Йодиды применяют для лечения тиреотоксического криза и в предоперационной подготовке больных. Традиционно используется раствор Люголя, эффективная доза 2-4 мг йода на 1 кг веса в сутки. Терапевтические дозы йодидов 180-200 мг в сутки. Эффект от применения йодидов проявляется через 2-3 недели и сопровождается снижением уровня ТЗ и Т4 в сыворотке крови. По достижении терапевтического эффекта, который сохраняется в течение 10-14 дней, в дальнейшем, несмотря на продолжающийся прием йодидов, ЩЖ ускользает из-под блокады биосинтеза тиреоидных гормонов, поэтому препараты йода не могут применяться в качестве самостоятельного средства терапии в течение длительного времени.

Препараты лития в виде карбоната лития в суточной дозе 900-1500 мг успешно используют для длительного лечения. Литий стабилизирует мембраны и тем самым снижает стимулирующее действие ТТГ и тиреостимулирующих антител на ЩЖ, а также содержание ТЗ, Т4 в сыворотке крови. Для лечения легкой формы тиреотоксикоза целесообразно применение карбоната лития в суточных дозах 900-1200 мг; при сред-нетяжелой – 1200-1500 мг; при тяжелой – 1500-1800 мг. После 3-4-недельной терапии карбонатом лития показатели иммунного статуса имели тенденцию к нормализации независимо от наличия или отсутствия к этому времени компенсации тиреотоксикоза. Полной компенсации тиреотоксикоза удается достичь, как правило, только у больных с легкими формами заболевания. Через указанное выше время ЩЖ ускользает из-под блокирующего влияния карбоната лития, и отмечается рецидив заболевания, в связи с чем больные нуждаются в переводе на лечение тиреостатиками. Не отмечено существенного влияния карбоната лития на размеры ЩЖ и проявление офтальмопатии.

Тиреостатическая терапия использует тио-намиды (производные имидазола: мерказолил, карбимазол, метимазол) и тиоурацила (пропилтиоурацил). Мерказолил назначают в суточной дозе 60 мг (при легкой форме – 30 мг), пропилтиоурацил – в дозе 400-600 мг в сутки, деля на четыре приема. При нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови дозу тиреостатиков снижают до 10-20 мг в сутки для мерказолила и 100-200 мг в сутки для пропилурацила. В последующем дозы уменьшают до 5-10 мг и 50-100 мг в сутки соответственно (поддерживающая доза) и продолжают лечение в течение 1-1,5 лет. Применение тиреоидных гормонов при гипертиреозе способствует снижению высвобождения антигенов из щитовидной железы, уменьшению секреции ТТГ. Целесообразен прием небольших доз тиреоидных гормонов (0,05-0,1 мг тироксина в день). Доза препарата подбирается с расчетом на поддержание эутиреоидного состояния.

Р-блокаторы являются препаратами, сохраняющими жизнь при тяжелом тиреотоксикозе, тиреотоксическом кризе. Установлено, что они уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин. После введения р-блокаторов уже через час концентрация ТЗ в крови снижается, β-блокаторы не являются средством этиотропного лечения и используются как дополнительная патогенетическая терапия.

При явлениях гипотиреоза назначают препараты гормонов щитовидной железы (L-тироксин). Назначение тиреоидных препаратов, особенно у лиц пожилого возраста, имеющих ИБС, необходимо начинать с небольших доз (25 мкг), увеличивая дозу каждые 2,5-3 недели на 25 мкг под контролем клинической симптоматики и содержания ТТГ в сыворотке крови, добиваясь нормализации его уровня. Контроль уровня ТТГ в сыворотке крови следует проводить не чаще чем через 1,5-2 месяца. Что касается применения препаратов тиреоидных гормонов при АИТ на фоне эутиреоидного состояния, то это спорный вопрос. Лечение АПС полностью основано на заместительной терапии недостаточности пораженных эндокринных желез. Ведение гипотиреоза, особенно при сочетании АИТ и хронической надпочечниковой недостаточности (I – ХНН) на высоких дозах L-тироксина, может спровоцировать декомпенсацию ХНН. На практике необходимо останавливаться на дозах, не достигающих полной заместительной терапии. Терапия недостаточности нескольких эндокринных желез требует осторожного подбора всех препаратов.

В попытке повлиять на аутоиммунные процессы, особенно на гуморальный иммунитет в щитовидной железе, длительное время рекомендовалось назначение глюкокортикоидов в достаточно высоких дозах. В настоящее время четко показана неэффективность использования кортикостероидов при АИТ. Глюкокортикоиды назначают только при сочетании АИТ с под-острым тиреоидитом, что нередко.

Современным направлением в терапии АИТ является применение препаратов с антиоксидантным действием, к числу которых можно отнести реамберин. Реамберин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность

ферментов антиоксидантной защиты. После проведения лечения с помощью препаратов L-тироксина в дозе 50 мг ежедневно в течение 2 месяцев и реамберина 1,5%-ного – 400 мл раствора капельно в течение 15 дней у пациенток наблюдалось значительное улучшение клинических, электрофизиологических показателей. В частности, регрессировали головные боли, уменьшалась отечность периорбитальных областей глазниц и конечностей, улучшались память и внимание, наблюдались признаки реинервации.

Полученные данные позволяют рекомендовать проведение пациентам с аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом комплексной гормональной, антиоксидантной и метаболической терапии с помощью L-тироксина и инфузионного препарата реамберина.

В последнее время на фоне общего роста аутоиммунных заболеваний обращает на себя внимание частое сочетание эндокринных аутоиммунных патологий, из которых наибольший интерес (в силу частоты проявления) представляет комбинация сахарного диабета I типа и аутоиммунного тиреоидита.

Развитие патологического аутоиммунного процесса при сочетании вышеуказанных заболеваний сопровождается медленно прогрессирующим взаимозависимым нарушением иммунного, эндокринного и метаболического компонентов гомеостаза, неизбежно ведущим к хронизации, утяжелению патологий, развитию осложнений. Традиционная терапия, как правило, не способна полностью устранить данные нарушения, она лишь снижает интенсивность проявлений. Все это предопределяет поиск новых подходов к лечению сочетанных аутоиммунных патологий и подталкивает к необходимости разработки комбинированных методов лечения, воздействующих на основные звенья патогенеза данных заболеваний, т.е. активно и избирательно влияющих на иммунную систему и восстанавливающих нормальное течение метаболических процессов.

Для решения данной задачи предложено использовать иммуномодулятор деринат в комплексном лечении вышеуказанной категории больных. Деринат - иммуномодулятор, влияющий на клеточный и гуморальный иммунитет, стимулирующий репаративные процессы и гемопоэз, обладает противовоспалительным и противоопухолевым действием.

Иммуномодулирующее действие дерината заключалось в статистически достоверном увеличении общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов. Воздействие на систему фагоцитоза проявилось в повышении исходно сниженного фагоцитарного числа и нормализации индекса активации. Рекомендуемые дозы: 75 мг (5 мл 1,5%-ного раствора) внутримышечно взрослым пациентам с интервалом 24-72 часа, всего 3-10 инъекций.

Иммуномодулятор деринат, используемый в комплексном лечении больных с сочетанием аутоиммунных заболеваний, не только активно и избирательно воздействует на иммунную систему, но и восстанавливает нормальное течение метаболических процессов, значительно повышая эффективность базисной терапии.

Однако необходимо отметить, что эффект иммуномодулирующей терапии недостаточно стойкий, в связи с чем возникает необходимость в повторных курсах иммунокоррекции (раз в 3 месяца).

Использование рекомбинированного β -лейкина. В ходе защитных реакций во многом осуществляется посредством растворимых медиаторов, действующих как местно, так и на системном уровне. Данные биологически активные вещества впервые были описаны как посредники межклеточной кооперации лейкоцитов и получили наименование "интерлейкины", а затем более широкое название – "цитокины". Обладая плеiotропным характером биологической активности, ИЛ-1 регулирует все стороны воспалительной реакции и иммунного ответа. Задача современной иммунотерапии – использовать высокий потенциал ИЛ-1 для лечения заболеваний человека, в первую очередь связанных с нарушениями иммунной и гемопоэтической систем.

Беталейкин выпускается в ампулах по 0,001 мг (1 терапевтическая доза). Курс лечения состоит из 5 инъекций препарата. Аналог бета-лейкина – лейкомакс выпускается в дозировках 0,15-0,4 мг, курс лечения состоит из 7 инъекций.

Лечение препаратом ИЛ-1 включает в себе принцип иммунозаместительной терапии, когда в организм больного вводится естественный защитный медиатор, обеспечивающий активацию противоинфекционного иммунитета. ИЛ-1 является новым шагом на пути развития фармакологии, восполняет дефицит эндогенных медиаторов иммунитета, в первую очередь самого эндогенного ИЛ-1, и оказывает прекрасное лечебное действие.

Йоддефицитное состояние у беременных и кормящих матерей наблюдается в настоящее время (по данным Международного совещания по проблемам йода в продуктах питания), пищевая суточная потребность составляет 200мкг (в виде йодида калия или поливитаминных препаратов, содержащих 150 мкг йода). Эффективным является применение комбинации йода с ле-вотироксином.

При гипертрофической форме АИТ и выраженном сдавлении органов средостения увеличенной щитовидной железой рекомендуется оперативное лечение. Хирургическое лечение показано также в тех случаях, когда ранее умеренное увеличение щитовидной железы начинает быстро прогрессировать в объеме (размерах).

Хирургические методы лечения АИТ

Показания к хирургическому лечению АИТ. Определены три группы показаний к операции: онкологические (связанные с риском возникновения и развития злокачественного процесса), хирургические (которые определяются патогенным влиянием гипертрофированной щитовидной железы на окружающие ткани) и показания, обусловленные декомпенсацией иммунопатологического процесса.

Объем операций у больных АИТ определяется показаниями к операции: онкологические – тиреоидэктомия, хирургические – резекция щитовидной железы, а при декомпенсации – удаление максимально измененной ткани органа. Коррекция объема операций производится на основании результатов срочного исследования микропрепарата и морфологии удаленной ткани щитовидной железы. Проведенными исследованиями установлено, что тиреоидэктомия (предельно-субтотальная резекция щитовидной железы) при декомпенсации иммунопатологического процесса устраняет, резко уменьшает патогенное влияние локальной лимфоидной ткани на общую иммунологическую реактивность организма больного.

Перспективным направлением патогенетической терапии заболеваний АИТ считается комплексная терапия, включающая препараты, моделирующие функциональную активность клеток иммунной системы. Для иммунокоррекции в лечении АИТ был применен препарат российского производства милайф фирмы "Диж", иммуномодулятор и адаптоген растительного происхождения. Доза для взрослого пациента составляла max 400 mg/сут, min 50 mg/сут. Иммунокоррекцию также осуществляли препаратами иммунал и тималин, которые целесообразно сочетать с препаратом милайф при высокой концентрации аутоантител к структурам ЩЖ. Иммунал применяют по 10 капель официального раствора один раз в день в течение 10 дней, затем десятидневный перерыв и повторный курс, количество курсов зависит от степени агрессии процесса. Тималин рекомендуется в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно № 10. В зависимости от уровня повышения аутоантител рекомендуется пять схем лечения.

Схема 1. При повышении уровней аутоантител в 2 раза достаточно монотерапии милайфом (рассасывание в полости рта) в дозе 200 мг два раза в день, после завтрака и ужина, в течение 4-5 недель.

Схема 2. При повышении уровня аутоантител в 2-4 раза дополнительно назначается иммунал по 30 капель два раза в 30-50 мл воды (рассасывать в полости рта) в течение 4-5 недель.

Схема 3. При повышении уровней аутоантител в 4-6 раз дополнительно к схеме 2 осуществляется ежемесячное чередование вышеуказанных препаратов по 2 курса каждого. Всего 4 месяца.

Схема 4. При повышении уровней аутоантител в 6-8 раз дополнительно по схеме 3 назначают препараты вилочковой железы, например, тималин по 10 мг ежедневно внутримышечно № 10.

Схема 5. При повышении уровней аутоантител в 8 и более раз проводятся три курса инъекций тималина с интервалом 20 дней одновременно с проведением схемы 3.

Данные схемы лечения сочетаются с коррекцией функционального состояния ЩЖ L-тироксинами в дозе 1,2-1,5 мкг с постепенным увеличением дозы от 12,5 мкг в сутки и использованием вегетотропных и седативных препаратов.

Литература

1. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. - М.: Универсум паблишинг, 1996. - 581 с.
2. *Гринева Е.Н., Малахова Т.В., Говюшкин Е.В.* ПЖурн. Проблемы эндокринологии. - 2005. - № 1(51). - С. 11-14.
3. *Данилова А.И.* Болезни щитовидной железы и ассоциированная с ними патология. - Минск, 2005. - 235 с.
4. *Данилова А.И.* Аутоиммунный тиреоидит: схемы лечения и иммуно-реабилитация: Метод, рекомендации. - Минск, 1997.-58с.
5. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А.* и др. //Журн. Проблемы эндокринологии. -2003. - № 6(49). - С. 50-60.
6. *Калинин А.П., Котов СВ.* Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. - М.: Медицина, 2001. - 281с.
7. *Карлович К.В., Мохорт Т.В., Воронцова Т.В.* ПЖурн. Проблемы эндокринологии. - 2005. - № 1(51). - С. 19-25.
8. *Кондрор В.И.* Журн. Проблемы эндокринологии. - 1999. - № 1(45). - С. 3-7.
9. *Мельниченко Г.А., Лесникова СВ.* ПЖурн. Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 4(50). - С. 47-53.
10. *Мишунина Т.М.* Журн. Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 2(50). - С. 15-23.
11. *Муковецкий А.В.* Журн. Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 4(50). - С. 10-15.
12. *Пинский С.Б.* Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. - М.: Медицина, 1999. - 185 с.
13. *Старкова Н.Т.* Руководство по клинической эндокринологии. - С.-Петербург, 1996. - 463 с.
14. *Свириденко Н.Ю.* Журн. Проблемы эндокринологии. - 2005. - № 1(51). - С. 40-42.
15. *Фадеев В.В.* Журн. Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 2(50). - С. 47-53.
16. *Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А.* ПЖурн. Проблемы эндокринологии. - 1999. - № 1 (45). - С. 47-54.

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 (1-1,5 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 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 днів.

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 наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакони скляні 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) 710-82-25

Заступник директора

Державного-фармакологічного центру

МОЗ України, д.м.н.

Т.А. Бухтіарова

ЦИКЛОФЕРОН

*Противовирусное, антихламидийное средство
с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом*

Противовирусное, антихламидийное средство с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом Циклоферон -N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метил-аммоний-10-метил-карбоксилат акридон. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). Циклоферон эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, гриппа, гепатита, герпеса, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы и других вирусов. Установлена высокая эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических бактериальных инфекций (хламидиозы, рожистое воспаление, бронхиты, пневмонии, послеоперационные осложнения, бактериальные и грибковые инфекции мочеполовой системы, серозные менингиты, язвенная болезнь) в качестве компонента иммунотерапии. Циклоферон проявляет высокую эффективность при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани, подавляя аутоиммунные реакции и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие. Иммуномодулирующий эффект Циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения и аутоиммунных заболеваниях. Циклоферон применяют у взрослых и детей старше 4 лет.

АМПУЛЫ

12,5 % – по 2 ml (в упаковке 5 ампул, в коробке 150 упаковок).

Регистрационный номер П.05.03/06972 от 30.05.03

Показания к применению:

У взрослых:

- при лечении ВИЧ-инфекции (стадии 2А-3В);
- в комплексной терапии нейроинфекции (серозные менингиты, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), рассеянный склероз и др.);
- при лечении вирусных гепатитов (А, В, С), герпеса и цитомегаловирусной инфекции;
- при вторичных иммунодефицитах различной этиологии: острые и хронические бактериальные и грибковые инфекции, ожоги, радиационные поражения, язвенная болезнь и другие иммунодефицитные состояния;
- при хламидийных инфекциях (венерическая лимфогранулема, урогенитальные хламидиозы, хламидийные реактивные артриты);
- при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидные артриты, другие аутоиммунные заболевания соединительной ткани);
- при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов (деформирующий остеоартроз и др.)

У детей:

- при вирусных гепатитах А, В, С, дельта, GR и ВИЧ-инфекции;
- при герпетической инфекции (простой герпес, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз и др).

ТАБЛЕТКИ

по 0,15 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.
Упаковки по 10 и 50 таблеток, в коробке 300 и 100 упаковок.
Регистрационный номер P02.03/059588 от 17.02.03

Циклоферон применяют у взрослых в комплексной терапии:

- ВИЧ-инфекции (стадии 1А-3В).
- Гриппа и острых респираторных заболеваний.
- Вирусных гепатитов А, В и С.
- Герпетической инфекции.
- Нейроинфекции: серозные менингиты, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).
- Острых кишечных инфекций.

У детей, начиная с 10 лет, в комплексной терапии:

- ВИЧ-инфекции (стадии 1А-3В).

У детей, начиная с четырех лет, в комплексной терапии:

- Острых и хронических гапатитов В и С.
- Герпетической инфекции.
- Профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.
- Острых кишечных инфекций.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Хорошо переносится больными.
Побочного действия при применении не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:

Циклоферон совместим и хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, традиционно применяемыми при лечении указанных заболеваний (антибиотики, химиопрепараты и др.)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ И ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМ:

Не рекомендуется женщинам в период беременности и кормления грудью.
Не рекомендуется применение Циклоферона у лиц с декомпенсированным циррозом печени. При заболеваниях щитовидной железы применение Циклоферона проводить под контролем эндокринолога.