

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України

²КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарні №4» ДОР

**Можливості удосконалення
терапії супроводу
при цитостатичному лікуванні пухлин**

Бондаренко І.М.¹, Завізіон В.Ф.¹, Артеменко М.В.², Завізіон М.Б.¹

*Можливості удосконалення терапії супроводу
при цитостатичному лікуванні пухлин*

УДК 616-006:615.277

*Джерело:
Медичні перспективи, 2012 – №4*

Хіміотерапія в сучасній онкології наряду з хірургічним втручанням та променевою дією є одним з найважливіших компонентів лікування злоякісних пухлин [1]. Проведення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань у частини пацієнтів супроводжується низкою ускладнень, які можуть розвинутися як під час лікування, так і в перервах між курсами або після їх завершення [2, 3]. Найчастішими ускладненнями медикаментозного лікування раку є нудота та блювання [1], синдром лізису пухлин, тромбоемболічні ускладнення [2], нейтропенія, фебрильна нейтропенія, інфекційні ускладнення, кардіотоксичність, пульмотоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність, алопеція, вплив на статеву систему [3], нейротоксичність [4, 5] та ін. Нині не існує стандартів лікування ускладнень хіміотерапії [5]. Тому питання адекватної та ефективної терапії супроводу є надзвичайно важливим.

На фармацевтичному ринку України добре відомий препарат «Реамберин» – розчин сполуки янтарної кислоти N-(1дезоксид-Дглюцитол-1ил)-N-метиламонію сукцинат натрію для внутрішньовенної інфузії. Препарат має протигіпоксичні, дезінтоксикаційні, антиоксидантні, кардіо-, гепато-, нефропротекторні властивості за рахунок впливу на обмінні процеси в організмі. Реамберин інгібує реакції перекисного окислення ліпідів в умовах гіпоксії та ішемії тканин, стимулює ферментний антиоксидантний захист. Тим самим препарат стабілізує клітинні мембрани життєво важливих органів - нирок, печінки, головного мозку та серцевого м'язу. N-(1дезоксид-Дглюцитол-1ил)-N-метиламонію сукцинат натрію значно збільшує компенсаторні можливості гліколізу аеробним шляхом за рахунок його активації, чинить м'яку діуретичну дію. Препарат впливає на цикл Кребса в мітохондріальних структурах клітин за рахунок інгібування окисних реакцій та збільшенню енергетичного потенціалу завдяки накопиченню креатинфосфату і аденозинтрифосфату. Реамберин не акумулюється в організмі після введення, оскільки витрачається в процесі обміну речовин. У випадку ураження гепатоцитів стимулює регенераторні можливості клітин печінки. Після виникнення ділянки ішемії в серцевому м'язі N-метиламонію сукцинат натрію активує репаративні процеси [6]. В основі лікувально профілактичної дії янтарної кислоти та її сполук лежить також модифікуючий вплив на процеси тканинного метаболізму – клітинне дихання, іонний транспорт, синтез білків. При цьому амплітуда та направленість модифікацій залежить від початкового функціонального стану тканин, а її кінцевий результат виражається в оптимізації параметрів їх функціонування. Такі властивості дозволяють віднести янтарну кислоту до лікувально-профілактичних препаратів нового покоління – так званих «розумних ліків» [7]. Завдяки таким властивостям реамберин добре зарекомендував себе в практиці лікування критичних станів [7, 8]. Застосування препарату обумовлюється його впливом на основні ланцюги патогенезу критичних станів, які, не зважаючи на поліетіологічність їх виникнення (крововтрата, асфіксія, шок, ендотоксикоз, та ін.) мають єдину патофізіологічну основу, що складається з трьох основних процесів – гіпоксії, інтоксикації, імуносупресії. Головну роль відіграють

гіпоксія та інтоксикація, які самі по собі можуть привести до критичних та термінальних станів, що супроводжуються порушенням метаболізму та енергообміну в клітинах організму [7].

Хіміотерапія злоякісних пухлин є не що інше, як медикаментозно індукований критичний стан організму, оскільки усі хіміопрепарати є отрутою, що застосовується з метою отримання циторедуктивного, цитостатичного чи цитоелімінативного ефекту. Максимальна пошкоджуюча дія хіміопрепаратів направлена на пухлинні клітини. На жаль, не існує хіміопрепаратів, які б не мали хоча б мінімального негативного впливу на нормальні клітини. Більшість хіміопрепаратів, діючи циклоспецифічно, максимально шкідливу дію чинять на клітини, що швидко діляться. У цю категорію, крім пухлинних, потрапляють нормальні клітини-попередники гемопоєзу, епітелій кишечника і волосяних фолікулів, а також клітини деяких інших тканин з високою регенеративною активністю. Як наслідок, серед найпоширеніших побічних ефектів застосування цитостатиків є мієлотоксичність, мукозити, алопеція, а також нудота та блювання [1]. Мієлотоксичність здебільшого коригується призначенням гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (філграстим, пегфілграстим), еритропоетинів (епоетин альфа, дарбепоетин альфа). Нудота та блювання коригуються антагоністами 5-НТ₃-рецепторів серотоніну (ондансетрон, палонсетрон) [1], антагоністами NK₁ рецепторів (еменд) [9]. Алопеція не потребує якихось медикаментозних втручань та зазвичай повністю проходить після лікування.

Більш підступними є такі побічні дії цитостатиків, як кардіотоксичність, гепатотоксичність, нейротоксичність, нефротоксичність.

Кардіотоксичний вплив здебільшого мають препарати антрациклінового ряду. Кардіотоксичний ефект антрациклінових антибіотиків проявляється розвитком кардіоміопатії. Так, субклінічні форми порушення систолічної функції лівого шлуночка, за даними електрокардіографії, виявляють у 14% хворих через 4-6 років по закінченню хіміотерапії доксорубіцином, в 24% випадків – через 7-9 років та у 38% – на протязі 10 років. Клінічні ознаки застійної серцевої недостатності появляються у 8% хворих через 7-9 років і у 15% – через 10 років [10]. Саме тому в інструкції до доксорубіцину зазначено, що сумарна доза препарату не повинна перевищувати 550 мг/м². За такої кумулятивної дози застійна серцева недостатність розвивається менш ніж у 7% хворих, проте «критична доза» доксорубіцину, що може визвати застійну серцеву недостатність, може бути набагато нижчою загальноприйнятої 550 мг/м², а якраз 300 мг/м² [11].

В клінічній практиці при використанні антрациклінів ризик кардіотоксичності далеко не завжди проявляється та осмислюється в період лікування, виявляється непорівнянним з ефективністю лікування. Намагання зниження разової та кумулятивної доз приводять до зниження частоти об'єктивної відповіді на лікування. Зменшення разової дози препарату за рахунок розділення курсової дози, що зазвичай вводиться за один раз, на три введення призводить до зменшення частоти гострої серцевої токсичності, та ніяк не впливає на

хронічну чи пізню. Більш тривалі інфузії (на протязі доби чи довше) призводять до розвитку інших видів токсичності, як, наприклад, мукозитів, що є неприпустимим [11].

Механізми протипухлинної дії антрациклінів полягають, перед усім, в пригніченні синтезу ДНК, формуванні її розривів, утворенні вільних радикалів кисню, інгібуючому впливі на ключовий фермент репарації ДНК – топоізомерази II та індукцію апоптозу. З перерахованих механізмів найменше значення для цитостатичної дії на пухлину і, навпаки, найбільше для розвитку кардіотоксичної, має утворення вільних радикалів кисню. Відмінність в механізмах протипухлинної і кардіотоксичної дії антрациклінів слугують передумовою застосування патогенетичних діючих протекторів кардіотоксичної дії цих препаратів без втрати протипухлинного ефекту [11]. Якраз профілактиці та лікуванню кардіотоксичного впливу реамберину при проведенні хіміотерапії присвячено більше досліджень, ніж іншим ускладненням хіміотерапії [11, 15, 16].

Сучасним кардіопротектором, розробленим для профілактики кардіотоксичної дії антрациклінів є Дексразоксан (Кардіоксан) – комплексоутворююча сполука, що є аналогом етилендіамін тетраоцтової кислоти. В міокарді препарат піддається гідролізу, в результаті чого утворюється сполука, яка сприяє зниженню кількості заліза та перешкоджає утворенню радикалів кисню. Ця сполука утворює комплекси «доксорубіцин-залізо», які захищають структурні компоненти кардіоміоцитів. Кардіоксан не впливає на протипухлинну активність антрациклінового препарату. Селективність дії Кардіоксану пояснюється відмінністю в механізмах внутріклітинного метаболізму активної речовини препарату в пухлинній тканині та в міокарді [12]. Висока вартість Кардіоксану суттєво обмежує його застосування.

Можливість застосування реамберину у якості кардіопротектора вивчалася російськими авторами [11, 13, 14, 15]. Кардіопротекторний ефект реамберину досліджений на 103 хворих віком 18-55 років, з гістологічно верифікованим місцево розповсюдженим раком молочної залози (T3-4N1-3M0), що дали письмову згоду на участь у дослідженні. Авторами до початку лікування окрім стандартного для раку молочної залози обстеження проводилося вивчення стану серцево-судинної системи: ЕКГ, ЕхоКГ, холтерівський моніторинг. В дослідження були включені хворі, у яких не було виявлено достовірно значимої серцево-судинної патології. Одна група хворих (51 хвора) отримала по 4 курси хіміотерапії за схемою CAF. Інша група (52 хворих) отримувала чередування схем CAF та AVCMF, всього 4 курси. В кожній групі хворі були розділені на 2 підгрупи, в одній з яких застосовували Реамберин по 400мл внутрішньовенно крапельно на протязі 5 днів після хіміотерапії, в іншій – реамберин не застосовували.

У хворих, що застосовували реамберин, кардіальних скарг не було. За даними ЕКГ ознак перевантаження лівого шлуночка не зареєстровано. На ЕхоКГ у 3 хворих групи CAF (26 хворих в групі) та у 4 групи чередування схем

SAF та AVCMF (26 хворих в групі) зареєстроване зниження фракції викиду лівого шлуночка. Суправентрикулярна екстрасистоля за даними холтерівського моніторингу зареєстрована 7 хворих групи SAF та у 10 хворих групи чередування схем SAF та AVCMF. Зниження вольтажу шлуночкового комплексу в групі SAF зареєстровано у 3 хворих, в групі чередування схем SAF та AVCMF – у 6.

У хворих, що не застосовували реамберин клінічні прояви серцевих проблем зареєстровані уже після першого курсу лікування. Так в групі SAF (25 хворих) у 7 хворих відмічали прискорення серцебиття, епізоди підйому артеріального тиску, біль за грудиною і т.і., в групі чередування схем SAF та AVCMF (26 хворих в групі) 10 хворих після першого курсу мали біль у серці після незначних фізичних навантажень. За даними ЕКГ у 3 хворих групи SAF після 3-го курсу мали місце ознаки перевантаження лівого шлуночка. Серед хворих групи чередування схем SAF та AVCMF після 3-го курсу хіміотерапії перевантаження лівого шлуночка виявлене у 5. Зниження фракції викиду за даними ЕхоКГ в групі SAF після 4-го курсу мало місце у 5 хворих, в групі чередування схем SAF та AVCMF – у 6. Холтерівський моніторинг у 11 хворих групи SAF показав суправентрикулярні екстрасистоли та у 10 хворих – метаболічні зміни в кінцевій частині шлуночкового комплексу у виді зниження вольтажу і інверсії зубця Т. В групі інтермітуючого введення хіміопрепаратів у 15 хворих мали місце суправентрикулярні екстрасистоли та 7 хворих – метаболічні зміни, ідентичні групі SAF.

Таким чином, застосування реамберину дозволило в значній мірі знизити Кардіотоксичний вплив антрациклінів при фоні хіміотерапії у хворих на місцево розповсюджений рак молочної залози

З появою нових високоефективних протипухлинних препаратів, настанням ери високодозової хіміотерапії порушення функції печінки провідними серед токсичних ефектів хіміотерапії. Найбільш серйозним порушенням функції печінки є пригнічення детоксикуючої функції печінки, коли збільшується період напіврозпаду цитостатиків та їх активних метаболітів в крові, що приводить до пролонгованої підтримки в організмі високих концентрацій препаратів. Основну роль в перетворенні лікарських засобів грають монооксидази, які одночасно забезпечують детоксикуючу функцію. Зниження ефективності вказаної ферментної системи, що настає при пошкодженні клітин печінки внаслідок низької селективності дії протипухлинних засобів, призводить до збільшення токсичності цих препаратів[17].

Деякі препарати (наприклад метотрексат) посилюють наявні порушення функціонального стану печінки, спричинюють розвиток холестазу, при цьому не впливають на білково- та ліпідосинтезуючу функцію печінки, а також не приводить до статистично значимих збільшень в крові показників ендотоксикозу [18]. Слід, проте, зазначити, що ця робота стосується хіміотерапії псоріазу, при якій доза цитостатику значно менше, ніж при лікуванні пухлин. Та якраз

застосування більш високих доз хіміопрепаратів тим більше сприяє підсиленню проявів існуючих патологічних змін печінки при лікуванні раку.

Важливе місце в розвитку цитостатичного ураження печінки мають активація процесів перекисного окислення ліпідів, зниження антиоксидантного захисту та підвищення ліпосомальних ферментів. Тому застосування гепатопротекторних засобів з антирадикальною активністю для корекції цитостатичної гепатотоксичності є очевидною [17, 19]. До таких препаратів відносяться похідні янтарної кислоти, в т.ч. реамберин.

Реамберин досить активно застосовується в клінічній практиці для лікування токсичних уражень печінки різного генезу [8, 19, 20]. Мембраностабілізуючий ефект сукцинатвмісних препаратів супроводжується зниженням рівня гідроперекисів ліпідів, метаболічний ефект проявляється в зменшенні ендогенної інтоксикації та інтенсивності ліпопероксидації, зниженню цитолізу [19]. Оскільки біохімічними маркерами цитолізу є печінкові трансамінази (АлАТ, АсАТ), тому їх моніторинг в процесі хіміотерапії є обов'язковим. Індикаторами холестазу є рівень білірубіну та лужної фосфатази. Сукцинатвмісні препарати знижують рівень трансаміназ, білірубіну, лужної фосфатази, що вказує на їх детоксикуючу функцію. Рівень глутатіонтрансферази при цьому може збільшуватися, що вказує на збільшення активності антиоксидантного захисту [19].

Гепатопротекторна ефективність реамберину більш вивчена у хворих на туберкульоз, які отримують специфічну хіміотерапію [20,21]. Та спільність патогенезу ушкодження печінки при хіміотерапії туберкульозу та хіміотерапії раку дозволяє рекомендувати застосування похідних янтарної кислоти в тому числі для профілактики та лікування гепатологічних ускладнень медикаментозного лікування пухлин.

Периферійна нейропатія є одним з актуальних питань хіміотерапії пухлин. Моторна та сенсорна нейропатія притаманна для таксанів, алкалоїдів барвінку, кселоди та інших протипухлинних засобів. Широке поширення високодозової хіміотерапії та нейротоксичних комбінацій препаратів іноді призводять до центральної нейротоксичності: порушення свідомості, коми, мозочкової дисфункції, ототоксичності [22]. Доцільність застосування реамберину у хворих з клінічними проявами нейротоксичності вивчена при цукровому діабеті [23,24], в токсикології [25, 26]. Основний ефект реамберину оснований на зниженні проявів гіпоксії тканин, що проявляється збільшеним споживання кисню, коефіцієнта використання і утилізації кисню та артеріовенозної різниці по кисню. В свою чергу це приводить до більш швидкого оновлення антиоксидантного захисту і зниженню активності перекисного окислення ліпідів. Реалізація такого механізму дії є надзвичайно актуальною також при хіміотерапії злоякісних пухлин [26, 27].

Нефротоксична дія цитостатиків проявляється перш за все у зниженні кліренсу креатиніну, що в свою чергу збільшує тривалість циркуляції в крові агентів, що екскретуються нирками або метаболізуються в них. Це, в свою

чергу, підвищує час дії препаратів на органи і тканини і, як наслідок, сприяє посиленню усіх видів токсичності цитостатиків [28]. Найбільш виражений негативний вплив на нирки має цисплатин, дещо менший – іфосфамід, циклофосфамід, ще менший – гемцитабін, мітоміцин С, похідні метилтіосечовини. У кожного препарату свій механізм пошкоджуючої дії, проте ігнорування нефротоксичної дії може коштувати хворому життя або внаслідок неможливості подальшого лікування, або внаслідок смертельно небезпечного ступеня ускладнення. Для цисплатина основним методом профілактики нефротоксичних ускладнень є достатня гіпергідратація, тобто інфузія 1,5 – 2 літрів 0,9% розчину натрію хлориду на протязі 4 – 8 годин перед введенням препарату, достатня гідратація в процесі інфузії цитостатика (введення разової дози препарату в 0,5 – 1,0 літрі фізіологічного розчину) та постгідратація (інфузія 10% 200 мл або 20% 100мл манітолу) після інфузії цисплатину. Менш бажаним є стимуляція діурезу фуросемідом, оскільки останній може посилювати токсичність цисплатину. Необхідність великого водного навантаження в деяких випадках може стати на заваді застосування цисплатину, особливо у хворих з супутньою серцевою патологією. Для попередження пошкоджуючої дії іфосфаміду застосовується адекватна гідратація і 2-меркаптоетансульфонат натрію – уромітексан. Для профілактики побічної нефротоксичної дії циклофосфаміду необхідна оральна прегідратація – 2 – 3 л води на добу. Високі дози циклофосфаміду потребують інтенсивної внутрішньовенної гідратації, призначення уромітексану. Застосування гемзару (незалежно від дози) та мітоміцину С (при перевищенні кумулятивної дози більше 50 мг/м²) у хворих з порушенням функції нирок може ускладнитися розвитком гемолітико-уремічного синдрому. Похідні метилтіосечовини (при застосуванні доз більше 1500 мг/м²) можуть спричинити інтерстиціальний нефрит, тубулярну атрофію, утворення мікроаневризм, що проявляються гіпокалійемією, проксимальним тубулярним ацидозом. Якихось стандартних рекомендацій щодо профілактики та лікування нефротоксичних ефектів гемцитабіну, мітоміцину С та похідних метилтіосечовини немає [28].

Реамберин знижує інтенсивність ацидозу, проявляє діуретичну дію, покращує транспорт кисню, що приводить до зменшення проявів гіпоксії та зрушення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво та підвищення споживання кисню практично у всіх тканинах, підвищує пул натуральних антиоксидантів та гальмує процеси пероксидації власних ліпідів.

Механізм дії реамберину дає можливість профілактики та лікування легеневої токсичності (метотрексат, антрациклінові антибіотики), гастроінтестинальних ускладнень (більшість хіміопрепаратів) і т.і.

Таким чином, приведений огляд літератури окреслює можливості застосування похідних янтарної кислоти, передусім реамберину, у профілактиці та лікуванні ускладнень хіміотерапії злоякісних пухлин та інших захворювань, для лікування яких застосовуються хіміопрепарати.

Список літератури

1. Птушкин В.В. Профилактика осложненной химиотерапии // <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=18944>
2. Ускладнення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань/ І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик [та ін.]//Здоров'я України. – 2009. - №1/1. - С. 34.
3. Ускладнення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань/ І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик [та ін.]//Здоров'я України. – 2009. - №1/2. - С. 29.
4. Шахнович Е.Б., Челнокова Е.В. Нейротоксичность при противоопухолевой химиотерапии//Мед. вестник. – 2011. - №30(571), <http://medvestnik.ru/archive/2011/30/4181.html>
5. Фактори прогнозу гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози/ Л.А. Сивак, Н.М. Майданевич, Г.О Губарева [та ін.]//Клин. онкология. – 2012. - №6(2). - С.1 – 3.
6. <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/reamberin/>
7. Оболенский С.В. Реамберин - новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. <http://www.critical.ru/consult/pages/reamberin.htm>
8. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: практ. рекомендации/ А.Ю. Яковлев. - С-Пб., 2009. - 32 с.
9. The use of aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. Wolfson Unit Claremont Place Newcastle upon Tyne NE2 4HH. – 2009. - 27p
10. Fisher B. Doxorubicin – containing regimens for the stage 2 breast cancer/ B. Fisher, C. Redmond // J.Clin. Oncology. – 1989. - №7. -P.572.
11. Влияние препарата реамберин на кардиотоксическое действие антрациклинов в лечении местно-распространённого рака молочной железы/ Е.А. Резникова, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева [и др.]// <http://www.as-ma.com.ua/Library/Rmb/RmbVlianie/Rmb.pdf>
12. http://www.mosmed.ru/docv/Vidal_docs/drug_info_338800000.asp
13. Резникова Е.А., Влияние антрациклинсодержащих схем на сердечно-сосудистую систему при лечении местнораспространённого рака молочной железы: автореф. дис. на соискание учён. степени канд. мед наук/ Е.А. Резникова. - Омск, 2005. – 19с.
14. Оценка кардиотоксических эффектов химиотерапии рака молочной железы и возможности их коррекции/ В.Н. Меркулов, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева [и др.]// Эксперим. и клинич. Фармакология. – 2010. - №7. - С.36 – 39.
15. Нечаева Г.И., Резникова Е.А., Друк И.В. Оценка клинической эффективности применения реамберина при проведении полихимиотерапии местнораспространённого рака молочной железы.// http://base.polysan.ru.com/argiv/nechaeva_reznikova.pdf

16. Применение реамберина для снижения опухолевой интоксикации при циторедуктивной полихимиотерапии рака яичников III – IV стадии/ В.Г. Черенков, А.Б. Петров, А.А. Шпенкова [и др.]// *Вопр. Онкологии.* - 2012. - №1. – С. 110-114.
17. Ермолаева Л.А. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов растительного происхождения паклитаксела и этопозида и ее фармакологическая коррекция: автореф. дис. на соискание учён. степени канд. мед наук/Л.А. Ермолаева. – Томск, 2008. - 20с.
18. Угрюмова Е.В. Оптимизация терапии больных псориазом при многократном применении метотрексата. Автореф. дис. на соискание учён. степени канд. мед наук/ Е.В.Угрюмова. – М., 2010. - 27с.
19. Эффективность сукцинат содержащих препаратов при хронических диффузных поражениях печени (экспериментальные исследования) Л.Н. Александрова, Д.С. Суханов, А.Ю. Петров [и др.]// <http://medsodium.com/effektivnost-suksinat-soderzhashchikh-preparatov-pri-khronicheskikh-diffuznykh-porazheniyakh-pechen>
20. Суханов Д.С. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулёзом органов дыхания/ Д.С. Суханов, М.Г.Романцов // *Успехи соврем. естествознания.* – 2008. – № 10. – С. 40-50
21. Баласанянц Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения/ Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов, Д.Л. Айзиков.- СПб., 2011, - 88с.
22. Противоопухолевая химиотерапия: Руководство/ под ред. Роланда Т. Скила; [пер. с англ. В.С. Покровского]; под ред. С.В. Орлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1032с.
23. Фармакоэкономический анализ применения реамберина в комплексном лечении диабетической макроангиопатии нижних конечностей и синдрома диабетической стопы/ В.П. Сухоруков, Н.К. Мазина, С.В. Иванов, А.А. Соболев // *Вестник Санкт-Петербургской мед. академии им И. И. Мечникова.* – 2005. - № 1. - С. 193–194.
24. Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н. Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете/ *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*/ <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/96/978/>
25. Коррекция гипоксии тканей реамберинном в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами/ Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин [и др.]// *Клинич. Медицина.* – 2010. -№5. - С. 1-4
26. Коррекция гипоксии ее последствий у больных с острой церебральной недостаточностью вследствие острых отравлений /В.В. Шилов, Б.В. Бытоцыренов, М.В. Александров [и др.] // *Терапевт. архив.* – 2011. - №10, <http://www.medlit.ru/medrus/ta/ta111058.htm>
27. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей/ В.В.Афанасьев. - СПб., 2005. - 44 с.
28. Онкология: руководство для врачей. В 2 т. Т.1. Общая онкология/ под ред. Б.Е. Шахова, А.В. Алясовой, И.Г. Терентьева. – Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. академии, 2010. – 480 с.

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 діб.

ПОБІЧНА ДІЯ

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

ПРОТИПОКАЗАННЯ

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

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

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

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

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

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

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

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

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

ВИРОБНИК

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

АДРЕСА

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

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

Т.А. Бухтіарова