

**Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии
Днепропетровской государственной медицинской академии**

**РЕАМБЕРИН В КАЧЕСТВЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА
ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ
ПОВРЕЖДЕНИИ**

Усенко Л.В., Царев А.В.

**Днепропетровск
2011**

Резюме

В статье представлены результаты исследования реамберина в качестве кардиопротектора при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда при кардиохирургических вмешательствах.

Ключевые слова:

реамберин, кардиохирургия, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, интенсивная терапия.

Развитие ишемически-реперфузионного, как и постдефибрилляционного повреждения миокарда, у пациентов после кардиохирургических вмешательств обуславливает необходимость разработки методов фармакологической защиты миокарда. Так, согласно результатам исследований, у пациентов в 49% случаев постреанимационная дисфункция миокарда манифестирует тахикардией, повышением конечно-диастолического давления левого желудочка, а в первые 6 часов гипотензией (САД < 75 mm Hg) и низким сердечным выбросом (СИ < 2.2 л/мин/м²) [1]. Еще в 1975 г. G.R. Heyndrikx и соавт. впервые описали феномен обратимой постишемической левожелудочковой недостаточности, в дальнейшем E. Braunwald и R.I. Kloner данному синдрому дали название – оглушение миокарда [2]. Под оглушением миокарда понимают обратимую миокардиальную дисфункцию в ответ на реперфузию миокарда после восстановления нормального или субнормального кровотока в коронарных артериях. Феномен обратимой миокардиальной дисфункции включает дисфункцию систолы, сегментарное нарушение сократимости и электрокардиографические изменения. Гистологическая тяжесть повреждения была связана с длительностью периода ишемии [3, 4, 5, 6].

В кардиохирургической практике широко используют моделирование фибрилляции желудочков и проведение оперативных вмешательств на фибрилирующем сердце, с сохраненным естественным кровотоком по коронарным сосудам. При этом рядом авторов была предложена трехфазная времязависимая модель развития фибрилляции желудочков (ФЖ). Так, в первые 4-5 мин. ФЖ были названы электрической фазой, при которой эффективным методом ее устранения является электрическая дефибрилляция. Следующие 5-10 мин. ФЖ названы циркуляторной фазой (продолжительная ФЖ), для которой эффективным методом устранения является начальное проведение компрессии грудной клетки и только в последующем дефибрилляция. Затем наступает третья фаза – метаболическая – для которой необходимо проведение метаболической терапии [7]. Именно на данную фазу нацелена разработка методов фармакологической защиты миокарда.

При этом необходимо отметить, что само проведение электрической дефибрилляции способно вызывать повреждение сердца как обратимого, так и необратимого характера [8,9]. Развитие постдефибрилляционной дисфункции миокарда обусловлено сложным взаимодействием между электродами, сердцем, электрическим стимулом, генерирующим электродами на сердце прохождением тока через структуры сердца и изменением трансмембранного потенциала, которые он вызывает. Современные представления о повреждении миокарда электрическим током основаны на концепции электропорации (electroporation) - повышенной проницаемости мембраны клеток после воздействия сильного электрического поля. Было установлено, что при действии надпорогового тока в течение микросекунд в мембранах клеток формируются микропоры. Согласно данной концепции, электропорация может инициировать цепочки патофизиологических процессов в мембранах клеток, включая такие как избыточный вход

кальция с развитием контрактурных сокращений мышцы и тяжелого повреждения клеток с последующей их гибелью. Электропорация может также приводить к развитию внутриклеточного отека и потере внутриклеточных ферментов, метаболитов и электролитов (в частности калия). Поврежденные кардиомиоциты могут стать невозбудимыми и инициировать развитие аритмий [10, 11].

Согласно метаболической гипотезы, повторные разряды дефибрилляции вызывают транзиторную депрессию клеточного дыхания, которая может развиваться на фоне адекватного насыщения артериальной крови кислородом и увеличения кровотока в миокарде. Данный процесс подобен процессу оглушения миокарда, который был обнаружен на модели ишемически-реперфузионного повреждения [12].

Одним из направлений влияния на метаболическое состояние миокарда является использование препаратов янтарной кислоты. Установлены данные об антигипоксическом, метаболическом, органопротекторном и прежде всего кардиопротекторном действии реамберина в дозе 6-14 мл/кг. Антиоксидантное действие связано с влиянием сукцината на транспорт медиаторных аминокислот. Янтарная кислота нормализует содержание гистамина и серотонина, прежде всего в мозге, не влияя существенно на артериальное давление (АД) и показатели работы сердца, восстанавливает активность ключевого фермента митохондриальной цепи – цитохромоксидазы [13, 14]. Янтарная кислота является промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращениях углеводов, белков и жиров в клетках. В физиологических условиях янтарная кислота диссоциирована и представлена в виде аниона – сукцинат. В условиях гипоксии продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления возрастает, а в случае декомпенсации эндогенной продукции янтарной кислоты наступает торможение цикла трикарбоновых кислот и активация анаэробного гликолиза. Восстановление процессов энергообмена становится зависимым от сукцината, в том числе и от экзогенного его поступления. При этом экзогенно введенный сукцинат вызывает стимуляцию сукцинатаксидазного окисления янтарной кислоты с восстановлением ее потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона. Сукцинат также стимулирует синтез церулоплазмина, который составляет лабильную антиоксидантную систему организма. Совокупность указанных эффектов янтарной кислоты обеспечивает предупреждение реперфузионных повреждений в условиях нарушенного кислородного баланса [15]. Сообщалось об эффективности использования препарата на основе янтарной кислоты – реамберина для фармакологической защиты миокарда при проведении кардиохирургических вмешательств, в частности коронарного шунтирования [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата реамберин у кардиохирургических больных при проведении оперативных вмешательств на фибриллирующем сердце для фармакологической защиты миокарда от ишемически-реперфузионного и постдефибрилляционного повреждения.

Материалы и методы

Нами было обследовано 40 больных, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии Областного диагностического центра, в возрасте от 18 до 60 лет. Всем пациентам по поводу пороков проводилось оперативное кардиохирургическое вмешательство, которое осуществлялось на фоне фибриллирующего сердца в условиях искусственного кровообращения с последующим восстановлением ритма путем проведения электрической дефибрилляции бифазным дефибриллятором «ДИ-03».

Больные были распределены на две группы: 1 группа – контрольная (n=20), которым проводился стандартный комплекс интенсивной терапии, 2 группа – основная (n=20) с включением в комплекс интенсивной терапии препарата реамберин с целью фармакологической защиты миокарда. Указанные группы были репрезентативными по основным клиническим и половозрастным характеристикам (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах исследования и их распределение в зависимости от вида лечения

Показатели	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)
Вид лечения	Традиционное лечение	Традиционное лечение + реамберин
Возраст, лет	48,4±1,4	46,3±2,3
Масса тела, кг	88,4±1,7	76,3±2,8
Соотношение мужчины / женщины	16/4	8/12
Вид оперативного вмешательства:		
- протезирование клапанов сердца	12	13
- пластика дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки	8	7
Длительность искусственного кровообращения, мин.	48±1,4	59±1,7
Длительность фибрилляции желудочков, мин.	17,1±0,7	16,3±0,5

Исследование проводилось на 3-х этапах: исходно, через 12 часов и 24 часа после оперативного вмешательства.

Все больные обеих групп исследования получали традиционный комплекс анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии, включавший в себя стандартное анестезиологическое обеспечение при проведении кардиохирургических вмешательств по поводу пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Респираторную поддержку проводили до устойчивой стабилизации внешнего дыхания, газового состава крови и восстановления адекватной насосной функции сердца. Проводили вазопрессорную и инотропную поддержку, антиангинальную терапию, аналгоседацию. В инфузионно-трансфузионную терапию включали эритроцитную массу и свежезамороженную плазму, растворы кристаллоидов и коллоидов. Проводилась коррекция водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния и показателей системы гемостаза.

Больным основной группы на фоне вышеуказанного традиционного комплекса анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии с целью фармакологической защиты миокарда в первые 6 часов послеоперационного периода проводилась внутривенная капельная инфузия реамберина внутривенно капельно в дозе 14 мл/кг массы тела.

Нами исследовались показатели содержания гемоглобина, гематокрита, кардиоспецифических ферментов тропонина I, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), изофракции креатинкиназы МВ (КК-МВ), трансаминаз АлТ и АсТ, показатели свертывающей системы крови, кислотно-щелочного состояния и газового состава крови.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов биометрического анализа, реализованных в пакетах программ EXCEL-2003, STATISTICA 8.0.

Результаты и их обсуждение

Анализ показателей гемодинамики в основной группе выявил повышение частоты сердечных сокращений на 17,9% на 3 этапе исследования. Показатели систолического и диастолического АД на этапах исследования практически не менялись (табл. 2).

При анализе электролитного состава крови в контрольной группе уровень натрия и калия как исходно, так и через 12 часов после оперативного вмешательства был в пределах нормальных значений. На 3 этапе исследования отмечалась тенденция к снижению этих показателей, в большей степени в отношении уровня калия (на 12%), в то же время уровень натрия снижался на 4,3%. Данное снижение уровня электролитов достигало нижней границы нормы. Во второй группе с использованием реамберина наблюдалась тенденция к повышению уровня калия на 8,3% и натрия на 4,4% на 3 этапе исследования относительно исходных данных.

**Реамберин в качестве фармакологической защиты миокарда
при ишемически-реперфузионном повреждении**

Таблица 2. Динамика показателей гемодинамики, красной крови, электролитов, кислотно-щелочного состояния и газов крови (M±m)

Показатель / Этап	Группа	Исходно	12 часов	24 часа
ЧСС, уд/мин.	1	98±10,2	101±11,1	108±12,8
	2	89±12,1	95±13,5	105±9,4*
АДсист., мм рт. ст.	1	109±9,1	88±10,6	104±15,2
	2	97±8,1	84±11,5	103±10,3
АДдиаст., мм рт. ст.	1	76±9,4	62±11,5	68±20,7
	2	60,5±9,6	64,6±8,4	65,7±6,3
Калий, ммоль/л	1	4,2±0,8	4,4±0,3	3,7±0,7
	2	3,6±0,2	3,5±0,4	3,9±0,1
Натрий, ммоль/л	1	141±0,5	146±0,9	135±4,8
	2	135±1,2	144±1,4	141±1,7
Гемоглобин, г/л	1	113±1,7	90±1,9*	114±2,4
	2	121±1,9	101±2,2*	93±2,3*
Гематокрит, л/л	1	0,41±0,3	0,28±0,5*	0,30±0,8
	2	0,50±2,2	0,28±1,9*	0,34±1,8*
Протромбиновый индекс, %	1	84±0,4	71±0,5*	82±0,7
	2	90±0,9	79±0,6*	83±0,3*
Активированное время рекальцификации, сек.	1	68±1,4	54±2,1*	62±1,7
	2	87±3,0	58±5,1*	71±1,8*
Фибриноген, г/л	1	2,7±0,8	1,8±0,4*	2,4±0,7
	2	2,2±0,1	1,8±0,2*	2,4±0,4
рН	1	7,37±0,08	7,31±0,04	7,35±16,3
	2	7,31±0,01	7,36±0,09	7,38±0,03
РаО ₂ , мм рт. ст.	1	92±0,02	94±0,07	89±0,03
	2	86±0,03	88±0,05	90±0,04
РvО ₂ , мм рт. ст.	1	67±0,09	69±0,06	63±0,08
	2	66±0,08	64±0,02	68±0,07
РаСО ₂ , мм рт. ст.	1	32±0,13	31±0,10	29±0,09
	2	36±0,11	32±0,09	34±0,05
РvСО ₂ , мм рт. ст.	1	40±0,06	36±0,05	43±0,07
	2	46±0,04	44±0,06	46±0,09
НСО ₃ , мм рт. ст.	1	22,5±0,8	23,4±0,5	22,8±0,4
	2	24,2±1,6	22,7±1,4	26,4±1,2

* - достоверность различий показателей в сравнении с исходными значениями (p<0,05).

Нами установлено однонаправленное изменение показателей красной крови у всех больных контрольной группы. Так, было отмечено достоверное снижение уровня гемоглобина на 20,4%, гематокрита на 31,7% через 12 часов после оперативного вмешательства, что было связано с интраоперационной кровопотерей. Дальнейшее повышение этих показателей на протяжении 24 часов послеоперационного периода было обусловлено коррекцией дефицита глобулярного объема введением эритроцитарной массы. Развитие кровопотери в интраоперационном периоде также нашло свое отражение в снижении показателей свертывающей системы крови на 2 этапе исследования. Так, протромбиновый индекс был ниже на 15,5%, активированное время рекальцификации на 20,6%, фибриноген на 33,3% в течение первых 12 часов наблюдения по сравнению с исходным уровнем с последующей нормализацией показателей на 3 этапе исследования за счет проведения трансфузии плазмы и гемостатической терапии. Аналогичные сдвиги показателей красной крови были отмечены у больных 2-й группы. У них имело место достоверное снижение показателей гемостаза крови на 2 этапе исследования в виде снижения протромбинового индекса на 12,2%, активированного времени рекальцификации на 33,3% и фибриногена на 18,2% в течение первых 12 часов наблюдения, что свидетельствовало об истощении факторов свертывающей системы крови. На 3 этапе исследования была отмечена тенденция к повышению уровня протромбинового индекса и активированного времени рекальцификации, которое однако не достигало исходного уровня и было ниже на 7,8% и 18,4% соответственно. Напротив, уровень фибриногена на 3 этапе исследования имел тенденцию к повышению и был на 9% выше по сравнению с исходным уровнем. Выше названные изменения показателей красной крови и гемостаза нами связывались с особенностями оперативного кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения, интраоперационной кровопотерей и коррекцией указанных изменений в процессе интенсивной терапии в послеоперационном периоде, что отражалось в динамике роста указанных показателей на 3 этапе исследования.

Важным звеном ответа на операционный стресс, интраоперационную кровопотерю, а также количественный и качественный состав инфузионно-трансфузионной терапии является кислотно-щелочное состояние. При его оценке в контрольной группе было отмечено развитие метаболического ацидоза без компенсации через 12 часов исследования, с последующей тенденцией к нормализации показателей. Эти изменения, на наш взгляд связаны с особенностями оперативного вмешательства, кровопотерей и трансфузией эритроцитарной массы. Газовый состав крови на этапах исследования свидетельствовал о тенденции к снижению PaO_2 на 3,3%, повышению $PvCO_2$ на 7,5% на 3 этапе исследования, по сравнению с исходным уровнем.

В группе больных с применением реамберина, также было выявлено развитие декомпенсированного метаболического ацидоза на исходном этапе. Под влиянием терапии реамберином уже через 12 часов исследования

наблюдалась тенденция к нормализации уровня рН ($7,36 \pm 0,09$), с последующим достижением зоны нормы ($7,38 \pm 0,03$), которая сохранялась на 3 этапе исследования. На этом этапе исследования также была установлена тенденция к повышению уровня бикарбоната на 9% по сравнению с исходным уровнем. Изменения кислотно-щелочного состояния повлияли на экстракцию кислорода тканями. Проведенный анализ показателей газового состава крови под влиянием терапии реамберином обнаружил тенденцию к повышению парциального давления кислорода в артериальной крови на 4,7% на 3 этапе, по сравнению с исходным уровнем. Подобная тенденция была свойственна и для уровня парциального давления кислорода в венозной крови, который повысился на 3% на 3 этапе исследования, одновременно была отмечена тенденция к снижению показателя $PaCO_2$ на 5,6%.

Таким образом, вышеприведенные изменения показателей гемодинамики, красной крови, гемостаза носили неспецифический характер в обеих группах исследования. Вместе с тем, выявлена тенденция к нормализации состава электролитов, достижения зоны нормы кислотно-щелочного состояния крови. Относительно газов крови в группе с использованием реамберина было определено статистически недостоверное возрастание уровней PaO_2 и PvO_2 , а также снижение уровня парциального давления углекислого газа артериальной крови, что свидетельствует о положительном действии реамберина на экстракардиальный гомеостаз и опосредованно влияет на восстановление функции миокарда путем повышения компенсационных возможностей.

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено развитие дисбаланса кислотно-щелочного состояния и газового состава крови, что в сочетании с постгеморрагической анемией может оказывать неблагоприятное влияние на восстановление функций прооперированного миокарда в условиях снижения компенсаторных возможностей сердца. Выше указанные сдвиги гемодинамики, кислотно-щелочного состояния и газового состава крови, которые в свою очередь определяют транспорт кислорода к органам и тканям, оказывали влияние на функциональное состояние миокарда в условиях ишемии – реперфузии. Использование реамберина в качестве кардиопротекторного препарата создавало более благоприятные условия для восстановления функционального состояния миокарда после проведения оперативного вмешательства на сердце.

При исследовании содержания кардиоспецифических ферментов, отражающих функциональное состояние миокарда, у больных контрольной группы было обнаружено значительное увеличение уровня креатинкиназы на 139,5%, особенно ее изоформы МВ – на 176,2% на 3 этапе исследования, которое носило статистически достоверный характер (табл.3).

Более показательно менялся уровень тропонина I, который является биомаркером ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. Так, на протяжении наблюдения было отмечено неуклонное увеличение на этапах исследования его уровня (на 333,3% через 24 часа послеоперационного периода).

Таблица 3. Динамика кардиоспецифических ферментов (M±m)

Показатель / Этап	Группа	Исходно	12 часов	24 часа
Креатинкиназа, Е/л	1	542±0,8	1201±1,3*	1298±1,4*■
	2	596±1,6	1136±2,4*	1204±3,3*■
Креатинкиназа – МВ, Е/л	1	42±7,6	95±9,4*	116±10,6*
	2	39±10,1	98±11,5*	107±9,6*
Тропонин I, нг/мл	1	0,3±0,08	1,1±0,03*	1,3±0,05*■
	2	0,2±0,030	0,5±0,018*	0,7±0,026*■
Лактатдегидрогеназа, Е/л	1	106±1,6	127±2,1*	135±1,3*■
	2	104±2,9	118±1,8*	112±2,1*
АлТ, Е/л	1	34±4,3	38±6,7	32±7,8
	2	34±7,2*	37±6,3	35±5,7*
АсТ, Е/л	1	29±3,7	31±7,3	37±6,5
	2	27±4,0*	28,3±6,8	28,1±5,4*

Примечание:

* - достоверность различий в сравнении с исходными данными;

■ - достоверность различий между этапами исследования (p<0,05).

О повреждении миокарда также свидетельствовало достоверное повышение на 27,4% уровня лактатдегидрогеназы на 3 этапе исследования по сравнению с исходным уровнем. При этом необходимо подчеркнуть, что отмечался постепенный подъем уровня выше указанных кардиоспецифических ферментов на всех этапах исследования без тенденции к снижению. В то же время, динамика уровня аминотрансминаз (АлТ, АсТ) имела меньшую информативную значимость. Так, была отмечена только тенденция к их повышению на всех этапах исследования. Следовательно, проведение кардиохирургических вмешательств на фибриллирующем сердце в условиях искусственного кровообращения с последующим проведением электрической дефибрилляции, приводили к повреждению миокарда, на что указывало повышение уровня КК, КК-МВ и тропонина I. Это послужило обоснованием необходимости разработки методов фармакологической защиты миокарда.

Динамика уровня кардиоспецифичных ферментов во 2-й группе больных показала на всех этапах исследования менее выраженное повышение уровня всех исследованных кардиоспецифичных ферментов. Так, уровень креатинкиназы и ее изоформы МВ достоверно возростал и на 3 этапе исследования составил 102% для КК и 174,4% для КК – МВ (табл. 3). В меньшей степени, чем в контрольной группе повышался уровень тропонина I на всех этапах исследования, как и уровень лактатдегидрогеназы, который на втором этапе исследования был выше на 13,5%, в последующем снижался на 5,1% на 3 этапе,

хотя все еще не достигал исходного уровня. Динамика показателей аминотрансминаз на всех этапах исследования достоверно не изменялась и практически соответствовала исходному уровню.

Таким образом, использование в целях фармакологической защиты миокарда реамберина патогенетически обосновано в качестве органопротектора и энергокоректора, как обеспечивающего снижение темпа нарастания биомаркеров повреждения сердца (КК, КК МВ, тропонина I, ЛДГ), а в сочетании с нормализующим экстракардиальный гомеостаз влиянием – комплексный кардиопротекторный эффект.

Выводы. Использование реамберина в дозе 14 мл/кг массы тела в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств на фибриллирующем сердце в условиях искусственного кровообращения с последующей электрической дефибрилляцией снижает степень повреждения миокарда, о чем свидетельствовала тенденция к снижению уровня креатинкиназы на 7,2%, ее миокардиальной изоформы МВ на 7,6%, тропонина I на 30,8% через 24 часа послеоперационного периода по сравнению с контрольной группой.

Литература

1. Nolan J.P., Wenmar R.W., Adrie C. et al. Post - cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment and prognostication. A Scientific Statement from the ILCOR; AHA Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council Cardiopulmonary Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke // Resuscitation.- 2008. - V. 79.- P. 350-379.
2. Gazmury R.J., Weil M.H., Kern K.B. et al. Prevention and therapy of postresuscitation myocardial dysfunction // In: N. Paradis, H.R. Halperin, K.B. Kern, V. Wenzel, D.A. Chamberlain (Eds.). Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine. Cambridge University Press, 2007. – P. 829-847.
3. Deakin C.D., Ambler J.J.S. Post-shock myocardial stunning: A prospective randomized double-blind comparison of monophasic and biphasic waveforms // Resuscitation. – 2006. – Vol. 68. – P. 329-334.
4. Xu T., Tang W., Ristango G. et al. Postresuscitation myocardial diastolic dysfunction following prolonged VF and CPR // Critical Care Medicine. – 2008. – Vol. 36. – P. 188-192.

5. Vasquez A., Kern K.B. Myocardial dysfunction postresuscitation // In: J.P. Ornato, M.A. Peberdy (Eds). – Cardiopulmonary Resuscitation. Humana Press, 2005. – P. 503-522.
6. Sandroni C., Sanna T., Cavallaro F. et al. Myocardial stunning after successful defibrillation // Resuscitation. – 2008. – Vol. 76. – P. 3-4.
7. Weistfeldt M.L., Becker L.B. Resuscitation after cardiac arrest – a 3-phase time-sensitive model // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 3035-3038.
8. Aversano T. Reperfusion injury in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation // N. Paradis, H.R. Halperin, K.B. Kern, V. Wenzel, D.A. Chamberlain (Eds.) - Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine. Cambridge University Press, 2007. – P. 282-297.
9. Akar F.G., Aon M.A., Tomaselli G.F. et al. The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 3527-3535.
10. Indic J.Y., Donnerstein R.L., Kern K.B. Ventricular fibrillation waveform characteristics are different in ischemic heart failure compared with structurally normal hearts // Resuscitation. – 2006. – Vol. 69. – P. 471-477.
11. White R.D. Waveforms for defibrillation and cardioversion: recent experimental and clinical studies // Current Opinion Critical Care. – 2004. – Vol. 10. – P. 202-207.
12. Canty J.M., Suzuki J., Banas M.D. et al. Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death // Circulation Research – 2004. – Vol. 94. – P. 1142-1149.
13. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Коломоец А.В. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции – недостаточности. – Днепропетровск, 2004. – 40 с.
14. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина. – Санкт-Петербург, 2005. – 43 с.
15. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. – Санкт-Петербург, 2011. – 32 с.
16. Генис Л.Г., Медведьева Е.А., Островский Ю.П. и др. Фармакологическая защита миокарда при коронарном шунтировании у больных с постинфарктной стенокардией // Вестник интенсивной терапии. – 2007. - №2. – С. 36-42.

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

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

ВИРОБНИК

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

АДРЕСА

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

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

Т.А. Бухтіарова

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДИБИКОР

(DIBICOR)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
10.11.09 № 824
Реєстраційне посвідчення
№ UA/10218/01/01

СКЛАД

діюча речовина: таурин; 1 таблетка містить таурину 250 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, желатин,
кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію стеарат.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Засоби, що впливають на серцево-судинну систему.
Інші кардіологічні препарати. Код АТС С01Е В.

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ПОКАЗАННЯ

У складі комплексної терапії серцево-судинної недостатності різної етіології, інтоксикація, спричинена серцевими глікозидами. У комплексному лікуванні цукрового діабету I типу; цукровий діабет II типу.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату;
дитячий вік.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Тривалість лікування і доза визначаються лікарем.

При серцевій недостатності Дибикор приймають внутрішньо по 250-500 мг 2 рази на добу за 20 хв. до їди, курс лікування - 30 днів. Доза може бути збільшена до 2-3 г на добу або зменшена до 125 мг на прийом.

При цукровому діабеті II типу – по 500 мг 2 рази на добу в комбінації з іншими таблетованими цукрознижувальними засобами.

При цукровому діабеті I типу – по 500 мг 2 рази на добу в комбінації з інсулінотерапією протягом 3-6 місяців.

Максимальна добова доза при серцевій недостатності – 3 г,
при цукровому діабеті I і II типу – 1,5 г.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Можливі алергічні реакції на компоненти препарату (висипання, свербіж).

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Можливі явища гіперчутливості, що потребують відміни препарату. Лікування симптоматичне.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ

Безпечність застосування препарату у період вагітності та годування груддю не вивчена.

ДІТИ

Не застосовують дітям, оскільки безпечність у цієї категорії пацієнтів не встановлена.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Не слід змінювати дозу препарату самостійно. Якщо дія препарату здається надто слабкою або сильною, проконсультуйтеся з лікарем.

При застосуванні Дибикору слід зменшити дозу серцевих глікозидів (іноді у 2 рази), залежно від чутливості пацієнтів до серцевих глікозидів. Це ж стосується і блокаторів «повільних» кальцієвих каналів.

Якщо при застосуванні Дибикору і пероральних цукрознижувальних засобів або інсуліну розвивається гіпоглікемічний стан, потрібно зменшити дозу цукрознижувальних засобів або інсуліну. Сам Дибикор не спричиняє гіпоглікемію.

ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО РОБОТІ З ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ

Не впливає.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЙ

Дибикор посилює інотропний ефект серцевих глікозидів. Дибикор не впливає на гіпоглікемічну активність інсуліну і пероральних цукрознижувальних препаратів.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Таурин є природним продуктом обміну сірковмісних амінокислот: цистеїну, цистеаміну, метіоніну. Таурин виявляє осморегуляторні та мембрано-протекторні властивості, позитивно впливає на фосфоліпідний склад клітин, нормалізує обмін іонів кальцію і калію в клітинах. Таурин має властивості гальмівного нейромедіатора, чинить антистресорну дію, може регулювати вивільнення ГАМК, адреналіну, пролактину та інших гормонів, а також регулювати відповіді на них. Таурин поліпшує метаболічні процеси у серці, печінці та інших органах і тканинах. При хронічних дифузних захворюваннях печінки таурин збільшує кровотік і зменшує вираженість цитолізу. В комплексному лікуванні таурином при серцево-судинній недостатності (ССН) спричинює зменшення застійних явищ в малому та великому колах кровообігу: знижує внутрішньосерцевий діастолічний тиск, підвищує скоротливість міокарда (максимальна швидкість скорочення і розслаблення, індекси скоротливості і релаксації). Препарат помірно знижує артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і практично не впливає на його рівень у хворих з ССН. Таурин зменшує побічні реакції, що виникають при передозуванні серцевих глікозидів і блокаторів «повільних» кальцієвих каналів, підвищує працездатність при значних фізичних навантаженнях.

При цукровому діабеті приблизно через 2 тижні після початку приймання таурину знижується рівень цукру в крові. Відмічено також значне зменшення концентрації тригліцеридів, меншою мірою - рівень холестерину, зменшення атерогенності ліпідів плазми. При тривалому застосуванні препарату (приблизно 6 місяців) відмічено покращення мікроциркуляторного кровотоку ока.