

**КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
АДМИНИСТРАЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА**

**ГОУВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова**

Применение реамберина в комплексной терапии хронических гепатитов

(методические рекомендации)

Источник: Методические рекомендации. СПб. 2003

В методических рекомендациях изложены основные механизмы лечебного действия нового препарата на основе янтарной кислоты – реамберина, обладающего антиоксидантными свойствами, при хронических заболеваниях печени. Дано клинико-теоретическое обоснование использования этого препарата в гепатологии.

Методические рекомендации предназначены для практикующих врачей терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов.

Методические рекомендации подготовлены на основе отчетных данных на кафедре внутренних болезней №2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова д.м.н. профессором В.Г. Радченко, В.В. Стельмах.

Рецензенты:

Начальник кафедры гастроэнтерологии Военно-медицинской академии, д.м.н., профессор В.Б. Гриневич.

Зав. кафедрой внутренних болезней Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов, д.м.н., профессор Г.Д. Шостка

Содержание

Список принятых сокращений	4
Введение	5
Фармакологическая оценка эффективности реамберина	8
Клиническое применение реамберина.....	10
Дозировка и прием.....	16
Побочные эффекты.....	16
Противопоказания	16
Заключение.....	16
Список литературы:	17

Список принятых сокращений

- АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АОС – антиоксидантная система
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
ГМФШ – гексозомонофосфатный шунт
КАТ – каталаза
НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НСТ-тест – тест функциональной активности моноцитов
ПТИ – протромбиновый индекс
СОД – супероксиддисмутаза
СМФ – система моноклеарных фагоцитов
ТДК – тиол-дисульфидный коэффициент
ХВГ В – хронический вирусный гепатит В
ХВГ С – хронический вирусный гепатит С
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЯК – янтарная кислота
CD – кластеры дифференцировки
CD3 – маркер абсолютного большинства зрелых Т-лимфоцитов
CD4 – маркер Т-хелперов
CD8 – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов
CD72 – В-лимфоцит
CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс
HBV-DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
HCV-RNA – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
HCVAb – антитела к вирусу гепатита С
HbeAg – антиген вирулентности вируса гепатита В
HbeAb – антитела к HBeAg
HbsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HbsAb – антитела к HbsAg
HbcorAb – антитела к ядерному антигену
IFN- α/β – интерферон I типа
IFN- γ – интерферон II типа
NK – естественный киллер
s-IFN – сывороточный интерферон
TNF- α – туморнекротизирующий фактор α

Введение

Заболевания печени остаются серьезной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира. Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) и циррозы печени занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения. По данным ВОЗ в мире насчитывается более 2 млрд. людей, имеющих признаки текущей или завершившейся инфекции вирусом гепатита В, более 170 млн. больных хроническим гепатитом С. В Европе наиболее высокая заболеваемость хроническими гепатитами встречается в Молдове, Венгрии, Италии, Германии и Франции, где уровни смертности от данных заболеваний колеблются от 32,7 (Франция) до 127,4 (Молдова) на 100000 населения. По нашим данным, в Ленинграде – Санкт-Петербурге многолетняя динамика регистрируемой заболеваемости имеет тенденцию к росту с 1,0 в 1962 г., до рекордной цифры 29,3 в 1995 г. на 100000 населения. Рост заболеваемости в 1990-е годы обусловлен в основном за счет вирусного гепатита В и вирусного гепатита С [8].

Общепризнанно, что лечение больных хроническими вирусными гепатитами В и С представляет довольно сложную задачу для практического врача, требует от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также от состояния иммунной системы пациента. В терапии ХВГ В и С используют противовирусные препараты, иммуномодуляторы, интерфероны и их индукторы, антиоксиданты в различных сочетаниях. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных ХВГ В, С в большинстве случаев, к сожалению, не приводит к желаемым результатам.

В последние годы важная роль в механизмах поражения печени различной этиологии придается синдрому цитолиза, в основе которого, как полагают, лежит интенсификация процессов перекисного окисления липидов биомембран гепатоцитов и нарушения антиокислительной защиты [8].

По результатам многих экспериментальных и клинических исследований, увеличение признаков мезенхимального воспаления в печени, а также выраженность гепатоцеллюлярной недостаточности ассоциируется с активацией процессов перекисного окисления липидов и дисбалансом некоторых неферментных систем антиоксидантной защиты сыворотки крови при хронических вирусных гепатитах. Активность протекания свободно-радикальных реакций и тяжесть эндогенной интоксикации взаимосвязаны, и в значительной степени определяют адаптационно-компенсаторные возможности организма.

При ХВГ наблюдается длительная активация системы мононуклеарных фагоцитов, сопровождающаяся гиперпродукцией активных форм кислорода, что следует рассматривать в качестве факторов риска развития антиоксидантной недостаточности, которая во многом определяет характер и тяжесть течения заболевания. В момент максимальной активации энергетического обмена макрофаги печени генерируют активные формы кислорода, которые обладают мощным антимикробным и цитотоксическим действием и запускают процессы

свободнорадикального биологического окисления. В ряде случаев при ХВГ активация макрофагов имеет защитный характер и нуждается в восполнении резервов антиоксидантной защиты.

Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием свободнорадикальных повреждений разных компонентов клетки и тканей, составляющих синдром перексидации и включающий следующие изменения: повреждение мембран, инактивацию или трансформацию ферментов, подавление деления клеток, накопление в клетке инертных продуктов полимеризации. Периодически повторяющийся синдром перексидации составляет фактор патогенеза ряда заболеваний, в том числе и при хронических вирусных гепатитах.

Многоступенчатость процессов регуляции свободнорадикального и перекисного окисления реализуется при помощи системы антирадикальной и антиперекисной защиты, которая включает два основных звена: ферментативное и неферментативное. Важное место в системе ферментативной защиты занимает супероксиддисмутаза (СОД), представляющая собой Cu, Zn или Mn-содержащий металлофермент. СОД катализирует реакцию дисмутации супероксидрадикала с образованием перекиси водорода. Дальнейшее расщепление перекиси водорода осуществляет каталаза (КАТ) – гемсодержащий фермент, активно участвующий в нерадикальном разложении перекиси водорода до воды либо по каталазному, либо по пероксидазному механизму. Наряду с СОД и КАТ активными компонентами антиоксидантной системы (АОС) являются некоторые металлоферменты печени, глутатионпероксидаза и др. [3].

Неферментативное звено антирадикальной и антиперекисной защиты, представлено низкомолекулярными антиоксидантами, среди которых описаны система глутатиона, аскорбатная система, другие водорастворимые и липидорастворимые витамины, растительные фенолы, серосодержащие соединения и др.

Участие низкомолекулярного глутатиона в восстановительной регенерации двух других высокоактивных низкомолекулярных антиоксидантов: токоферола и аскорбиновой кислоты обеспечивает в определенных условиях поддержание буферной емкости АОС на относительно стабильном уровне. Глутатионпероксидаза макрофагов функционирует только при условии постоянной регенерации восстановленного глутатиона в клетке. Поэтому в макрофагах обнаруживается высокая активность НАДФН-зависимой глутатион-редуктазы. В то же время восстановленный глутатион является маркером дефицита НАДФН в клетке и стимулирует гексозомонофосфатный шунт (ГМФШ) [7].

Главный итог окисления глюкозы в ГМФШ сводится к генерации восстановленных эквивалентов в форме НАДФН [16]. Наиболее эффективным путем коррекции гипоксических нарушений в организме является комплексная активация дыхательной цепи: активация альтернативного сукцинатоксидазного окисления через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клеток, стимуляция НАДФ-зависимого окисления и подавление радикальных процессов в клетке. Таким образом, функционирование ряда антиоксидантных систем зависит от уровня

восстановленного глутатиона в клетке и общего фонда восстановительных эквивалентов НАДН и НАДФН.

Многолетние исследования, выполненные в период с 1970 по 1989 гг. под руководством Соколовского В.В. научными коллективами кафедры биохимии и биохимического отдела ЦНИЛ Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института свидетельствуют об участии тиол-дисульфидной системы в механизмах неспецифической резистентности и адаптации организма человека и животных к экстремальным воздействиям внешней среды. Соколовский В.В. предложил определение содержания сульфгидрильных и дисульфидных групп в крови методом обратного амперометрического титрования [11].

Использованию антиоксидантов в комплексной терапии ХВГ посвящены многочисленные сообщения [1,2]. Природные и синтетические антиоксиданты предупреждают активацию свободнорадикальных реакций, играют существенную роль в активации эффекторных клеток, опосредующих иммунные реакции, поэтому они могут обладать иммуномодулирующими свойствами.

В фармакологической и клинико-биохимической практике янтарная кислота (ЯК), ее соли и эфиры рассматривают как универсальный внутриклеточный метаболит. ЯК, содержащаяся в органах и тканях, является продуктом пятой реакции и субстратом шестой реакции цикла трикарбоновых кислот. Окисление янтарной кислоты в шестой реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы, характерной особенностью которой является локализация на внутренней поверхности мембран митохондрий и независимость ее активности от концентрации окисленной и восстановленной форм НАД/НАДН, что позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии и ишемии при нарушении НАД-зависимого дыхания клеток [14].

Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает концентрацию в крови других интермедиаторов цикла – лактата, пирувата, цитрата, накапливающихся в клетке на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления ЯК сукцинатдегидрогеназой, сопровождающийся АТФ-зависимым восстановлением пула пиримидиновых динуклеотидов, получил название “монополизация дыхательной цепи”, биологическое значение которого заключается в быстром ресинтезе АТФ. Кроме того, сукцинат положительно влияет на ионный обмен в клетке, на оксигенацию внутренней среды, стабилизирует структуру и функциональную активность митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков. Противоишемический эффект ЯК связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи митохондрий клеток – цитохромоксидазы [14].

ЯК по клинической классификации относится к субстратным антигипоксантам. Основной фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активность аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата.

Среди зарегистрированных лекарственных форм янтарной кислоты, содержащих ее в качестве основного компонента, на настоящий момент известен Реамберин. Реамберин проявляет дозозависимый антигипоксический эффект на модели гистотоксической гипоксии, вызванной введением фторида натрия. В эксперименте получены данные, свидетельствующие о защитном действии реамберина на микросомальную ферментативную систему печени при отравлении ксенобиотиками. Реамберин 1,5% для инфузий проявил высокий клинический эффект в качестве дезинтоксикационного средства у больных с тяжелыми формами эндогенной интоксикации. Отмечена высокая эффективность Реамберина в комплексной терапии больных синдромом полиорганной недостаточности. Отмечен высокий клинический эффект Реамберина в качестве дезинтоксикационного средства у больных, страдающих ХВГ В и С [9,10,12,13].

Клиническая значимость указанных систем, их связь с морфо-функциональным состоянием печени, все больше находит отражение в усовершенствовании патогенетических методов лечения, воздействующих на молекулярные основы патологии гепатоцитов. В соответствии с этим патологические состояния, характеризующиеся длительной активацией системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) и гиперпродукцией активных форм кислорода, следует рассматривать в качестве факторов риска развития антиоксидантной недостаточности, которая во многом определяет характер и интенсивность различных патологических процессов, в том числе и при хронических вирусных гепатитах [5].

Терапия хронических вирусных гепатитов в настоящее время разрабатывается в двух направлениях: 1 – усовершенствование патогенетических методов, направленных на профилактику затяжных и хронических форм заболевания, 2 – поиск противовирусных методов лечения. В схеме лечения больных хроническим вирусным гепатитом базисная дезинтоксикационная инфузионная терапия является первым этапом лечения и предшествует проведению этиологической противовирусной терапии. В настоящее время ведется поиск активных препаратов, обладающих антиоксидантным, цитопротективным действием.

Фармакологическая оценка эффективности реамберина

Отечественный препарат реамберин, разработанный ООО НТФФ “Полисан” (Санкт-Петербург) представляет собой раствор для инфузий на основе 2% раствора соли янтарной кислоты с М-метилглюкамином и сбалансированного набора микроэлементов – калия, натрия и магния. Активным веществом препарата является янтарная кислота, обладающая прямым модифицирующим действием на клеточный метаболизм, благодаря чему происходит активация аэробного гликолиза, снижается степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, в дыхательной цепи митохондрий клеток с увеличением внутриклеточного фонда макроэргических соединений. Это обуславливает прямое энергизирующее действие препарата. Известно об антигипоксических и цитопротекторных свойствах янтарной кислоты. Препарат обладает

антиоксидантным, антигипоксантным, дезинтоксикационным, гепато-, нефро- и кардиопротекторными свойствами. Взаимодействуя с окислительно-восстановительными ферментами в дыхательной цепи митохондрий клеток, реамберин поддерживает эффективность аэробных процессов, нормализует процессы энергообразования в клетках, повышает их антивирусную устойчивость.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности Реамберина в качестве дезинтоксикационного, антигипоксантного средства в комплексной терапии больных, страдающих хроническими вирусными гепатитами.

1,5% раствор реамберина использовался в схеме лечения 120 больных ХВГ, среди которых ХВГ В верифицирован у 46 чел. (38,33%); ХВГ С – у 74 чел. (61,67%). Реамберин вводился внутривенно, капельно, по 400,0 мл. ежедневно или через день в сочетании с парентеральным применением витаминов группы В, гепатопротекторов, от 8 до 10 флаконов на курс. Группу сравнения составили 20 больных, сопоставимых по нозологической принадлежности, полу и возрасту, выраженности активности и стадии фиброзирования в печени, в схему лечения которых не входил реамберин. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, возрастом $28,2 \pm 3,4$ года.

Инфузионная терапия реамберином предшествовала проведению этиотропной противовирусной терапии с использованием интерферонов, индукторов интерферона.

Всем больным проводились общепринятые в гепатологических отделениях общеклинические исследования, включающие клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. В комплекс биохимического исследования входили: определение содержания билирубина и его фракций, активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), уровня общего белка и протеинограммы сыворотки крови, тимоловой пробы, протромбинового индекса (ПТИ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), коагулограммы.

Диагноз верифицировался вирусологически: проводилось исследование HCV-RNA, HBV-DNA методом полимеразной цепной реакции в сыворотке крови и в исследуемых гепатобиоптатах, серологических маркеров вирусов гепатита В, С методом иммуноферментного анализа: HBsAg, анти-HbsAb, HbeAg, HBcogAb, анти-HCV.

Из параметров клеточного и гуморального иммунитета, а так же функционального состояния клеток иммунной системы определялось общее количество Т-лимфоцитов (CD3), В-лимфоцитов (CD72), субпопуляции Т-лимфоцитов: CD4, CD8, коэффициент дифференцировки (CD4/ CD8), а так же натуральные киллеры – NK (CD16/CD56), цитокиновые паттерны для Th-1 типа (IL-1 β , TNF- α), уровень антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Изучение показателей интерферонового статуса включало определение сывороточного интерферона (s-IFN), индуцированной продукции интерферонов-

α/β (IFN- α/β) и интерферона- γ (IFN- γ) в интерфероновой реакции лейкоцитов по модифицированной методике В.Д. Соловьева и Т.А. Бектамирова. Исследования ферментного и субстратного звеньев антиоксидантной системы сыворотки крови проводились в ЦНИЛ СПбГМА им. И.И. Мечникова. Активность супероксид-дисмутазы, каталазы плазмы определяли по методу В.В. Туркина (1994). Уровень сульфгидрильных групп определялся методом амперометрического титрования нитратом серебра в модификации В. В. Соколовского (1979).

Инструментальное исследование предусматривало ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, селезенки; фиброгастродуоденоскопию с определением степени варикозного расширения вен пищевода; радиоизотопное исследование печени.

При исследовании клинической эффективности реамберина проводилось сопоставление показателей АОС сыворотки крови больных хроническими вирусными гепатитами с основными клинико-морфологическими критериями заболевания (этиологией, функциональным состоянием печени, выраженности процессов фиброобразования), определялось их диагностическое значение.

Клиническое применение реамберина

До лечения у исследуемых больных ХВГ В и С наблюдались изменения, характерные для окислительного стресса. Гиперпродукция активных форм кислорода, генерируемых активированными макрофагами, наряду с усиленной генерацией провоспалительных цитокинов, приводила к различной степени выраженности недостаточности ферментативного и субстратного звеньев АОС у исследуемых пациентов ХВГ в зависимости от стадии заболевания. Изменения в окислительно-восстановительном гомеостазе тиол-дисульфидной системе, оцениваемые с помощью тиол-дисульфидного коэффициента (ТДК), свидетельствовали о повреждении механизма тиолового звена как белковой, так и низкомолекулярной фракции сыворотки крови.

При ХВГ В наблюдались более низкие значения ТДК белковой фракции по сравнению с таковыми при ХВГ С, а более выраженная недостаточность ферментативного звена АОС установлена при ХВГ С. Фракционное определение ТДК в цельной крови и белковой ее фракции позволяет дифференцировать нарушения в низкомолекулярной и белковой фракциях тиол-дисульфидной системы при ХВГ В и С.

При выявлении взаимосвязи между наличием цитолитического синдрома и частотой нарушений в АОС по исследуемым параметрам тиол-дисульфидной системы и СОД, установлено, что у пациентов с наличием цитолитического синдрома пониженные показатели ТДК регистрировались в 67% случаев, в то время как у лиц с нормальным уровнем АлАТ – лишь в 40%, ($p < 0,05$) (рис. 1). При исследовании зависимости показателей СОД от наличия цитолитического синдрома снижение активности данного фермента регистрировалось в 100% случаев при АлАТ > 1 , в то время как у пациентов с нормальным уровнем АлАТ – в 60% случаев (рис. 2).

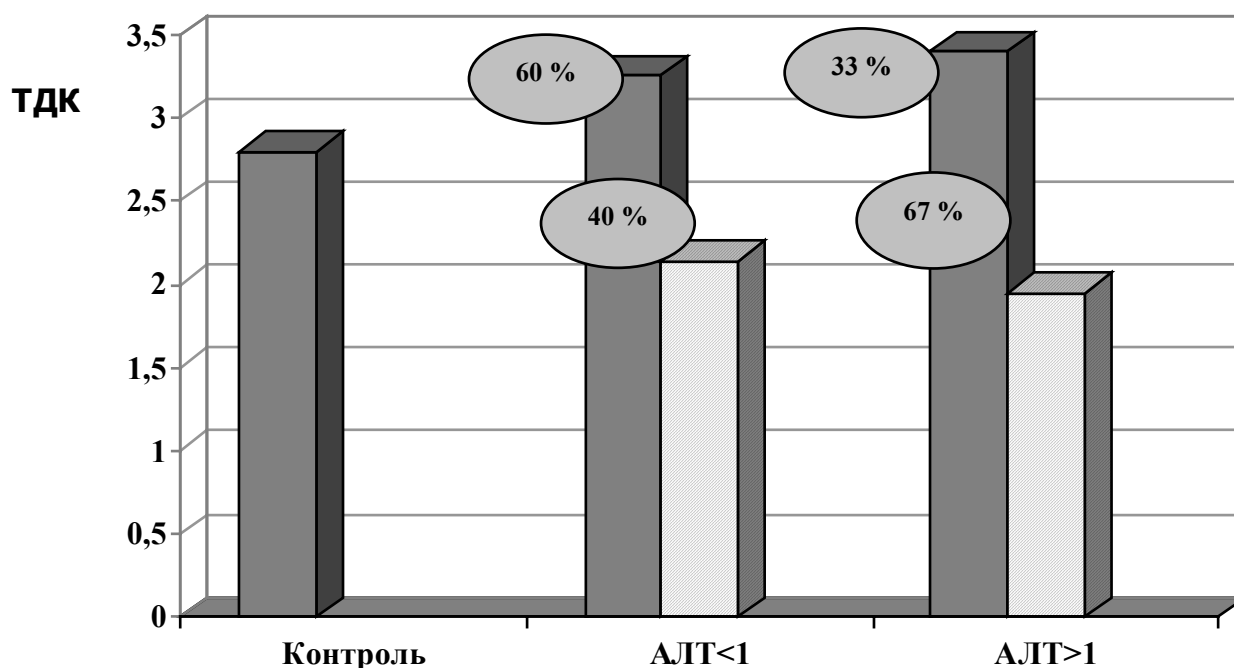


Рис. 1. ТДК белковых соединений у больных ХВГ С в зависимости от наличия цитолитического синдрома

Изменения в окислительно-восстановительном гомеостазе тиол-дисульфидной системы с преобладанием окисленных форм связано, вероятно, с истощением ферментов пентозофосфатного цикла и уменьшением активности НАДФН и НАДН-оксидаз.

Исходя из общих принципов патогенетического лечения ХВГ, оправдано применение антиоксидантов и антигипоксантов с целью нейтрализации активных форм кислорода. Выраженный метаболический эффект реамберина в отношении липоперикисного процесса делает возможным использование кислорода преимущественно по оксидазному пути, т. е. по пути ферментативного окисления субстратов в цикле трикарбоновых кислот с последующим транспортом протонов и электронов по дыхательной цепи и их реализацией на терминальном участке окислительного фосфорилирования – на цитохромоксидазе.

Реамберин применялся в качестве дезинтоксикационного, антигипоксантного средства в инфузионной терапии больных с хроническими вирусными гепатитами.

Показаниями для проведения курса терапии реамберином явились:

- наличие выраженных клинико-лабораторных, иммунологических показателей и морфологических признаков активного патологического процесса;
- выраженные процессы липопероксидации;
- недостаточность ферментативного и неферментного звена антиоксидантной системы сыворотки крови.

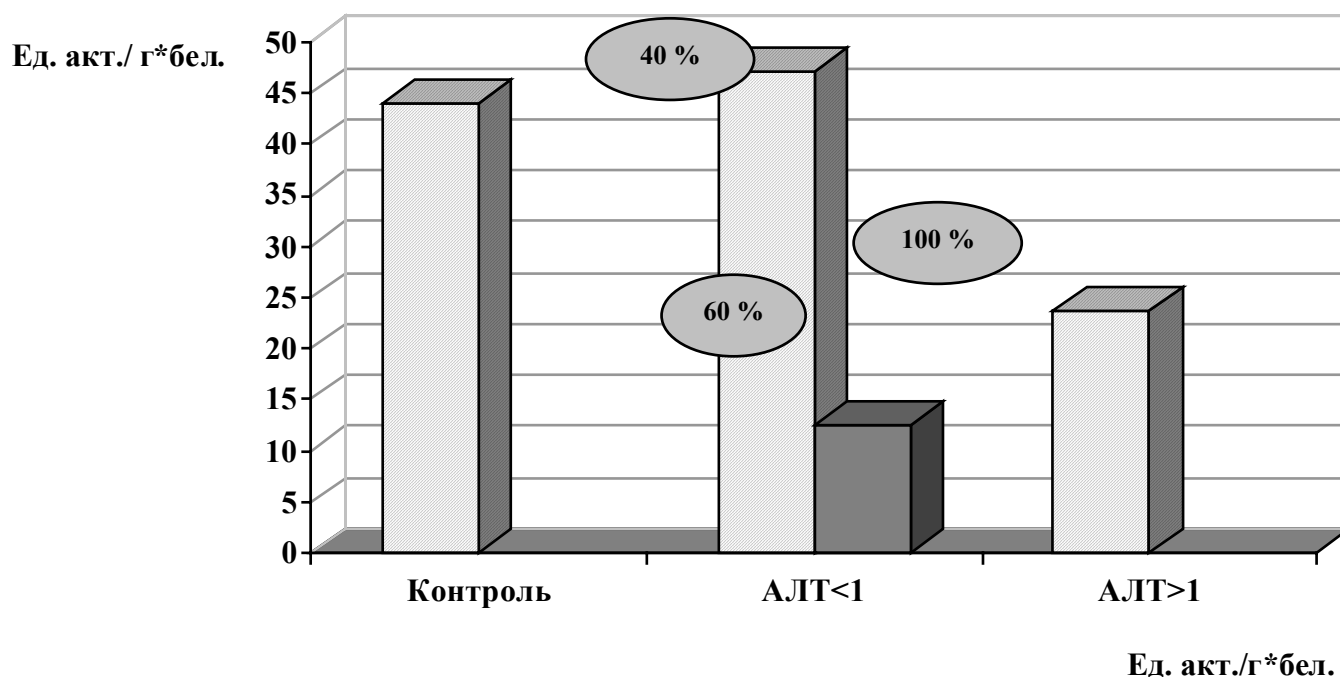


Рис. 2. Показатели СОД у больных ХВГ С в зависимости от наличия цитолитического синдрома

Результаты проведенных нами исследований по изучению клинической эффективности реамберина в инфузионной терапии больных с ХВГ В и С позволили заключить, что применение препарата в комплексной патогенетической терапии данной категории больных способствует улучшению основных клинико-лабораторных показателей, увеличивает эффективность базисной терапии вследствие восполнения антиоксидантной недостаточности сыворотки крови.

Как показали проведенные исследования, использование реамберина в инфузионной терапии больных с ХВГ приводило к более быстрому уменьшению проявлений астено-вегетативного, диспепсического синдромов по сравнению с больными, в схему лечения которых не входил препарат.

После курса инфузионной терапии реамберинотерапией у 62% больных ХВГ В и С с умеренной степенью активности и у 46% больных с выраженной активностью наблюдалось повышение абсолютного количества лимфоцитов, ($p < 0,05$) тромбоцитов, ($p < 0,05$).

Применение реамберина способствовало повышению неспецифической резистентности организма у большинства исследуемых больных ХВГ, оцениваемой с помощью НСТ-теста, ($p < 0,05$), определения антителозависимой клеточной цитотоксичности, ($p < 0,05$).

Применение реамберина оптимизировало реакцию АОС: у большинства исследуемых больных наблюдалось повышение тиол-дисульфидного соотношения белковых фракций крови, показателей СОД после курса терапии, что свидетельствовало об активном включении данных механизмов в ограничение стадии иницирования свободно-радикального окисления (рис.3– 4).

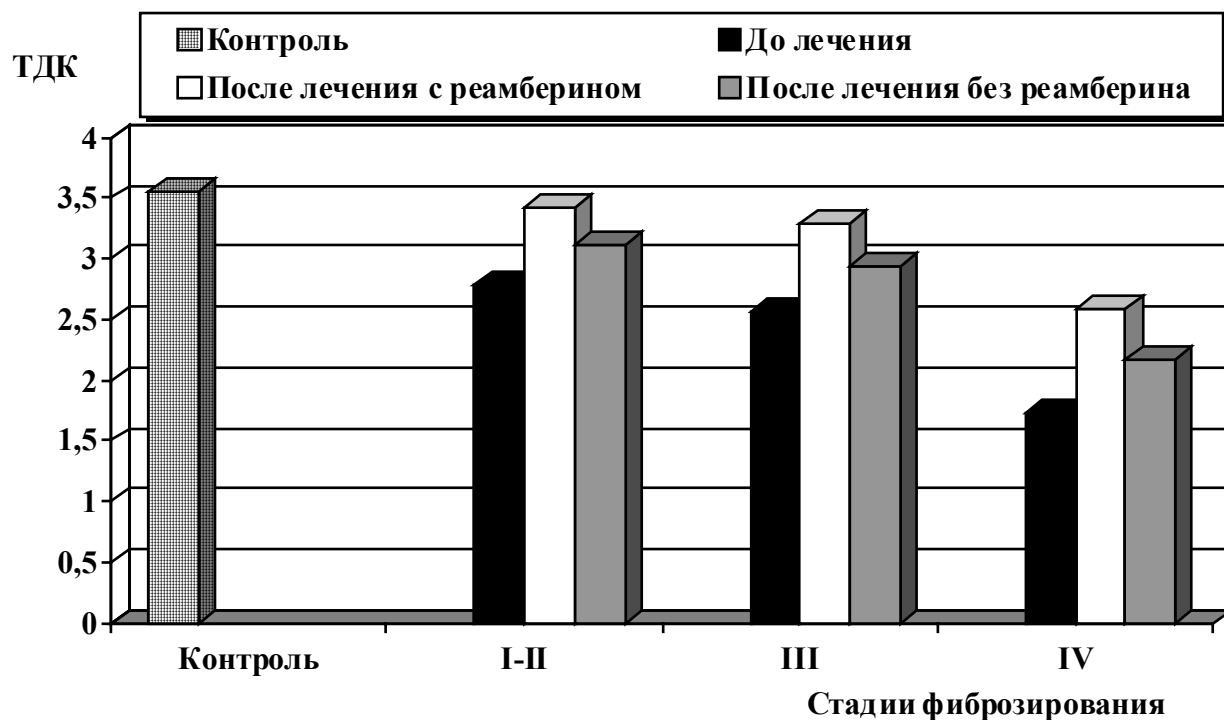


Рис.3. Влияние реамберина на тиол-дисульфидное соотношение белковых фракций крови у больных ХВГ В

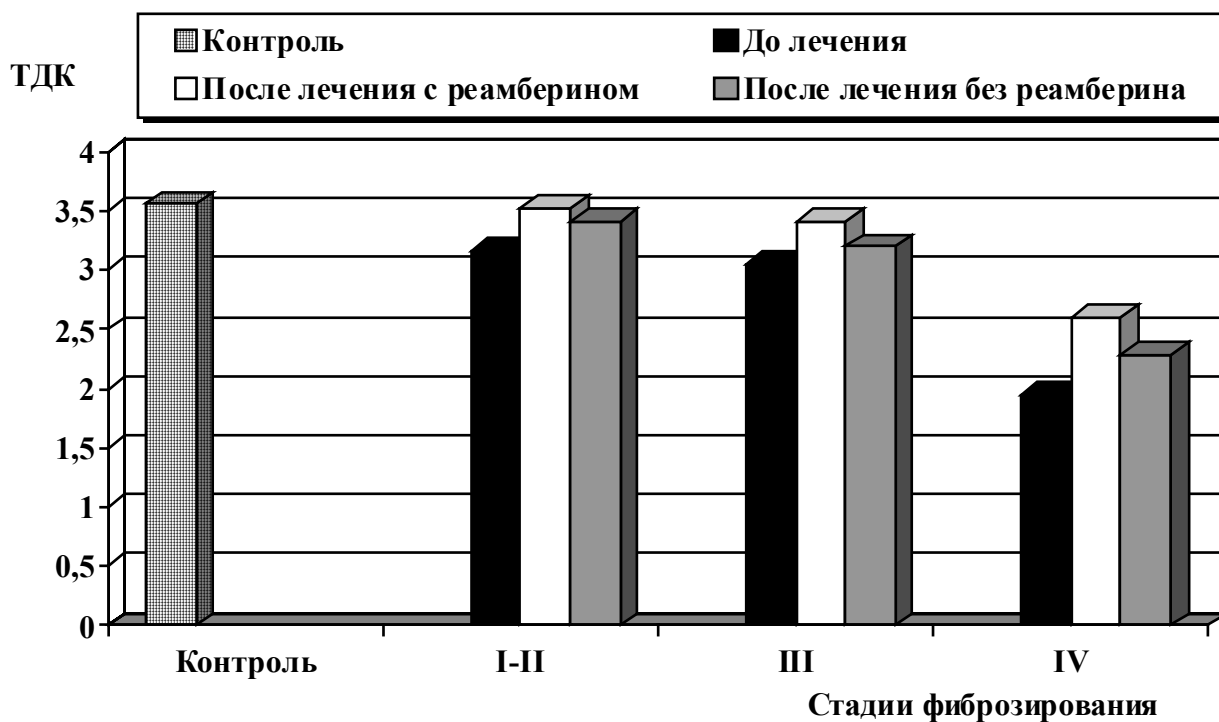


Рис.4. Влияние реамберина на тиол-дисульфидное соотношение белковых фракций крови у больных ХВГ С

Наряду с повышением антиокислительного потенциала сыворотки крови на фоне лечения реамберином наблюдалась положительная динамика биохимических показателей, заключающаяся в уменьшении выраженности синдрома цитолиза. Снижение активности АЛАТ у больных ХВГ В и С при III и IV стадии заболевания было более существенным, в схему лечения которых входил реамберин, ($p < 0,05$).

Полученные результаты лабораторных обследований свидетельствуют о диссонансе системы IFN при всех формах ХВГ: во всех случаях отмечалось повышение сывороточного IFN и снижение индуцированной *in vitro* продукции IFN- α/β и IFN- γ по сравнению с нормой. При этом более значительно продукция интерферона подавлена у больных с тяжелым течением хронического гепатита.

У 47% больных ХВГ после проведения курса терапии реамберином достигался положительный иммуномодулирующий эффект, заключающийся в снижении сывороточного s-IFN с ($27,3 \pm 1,02$ до $18,1 \pm 0,83$ МЕ/мл, $p < 0,05$), сопровождающееся тенденцией к повышению продукции IFN- α/β . Эти изменения наблюдались у больных ХВГ с умеренной и выраженной степенью активности. У 34% исследуемых больных наблюдалось повышение абсолютных значений Т-лимфоцитов, их субпопуляций, ($p < 0,05$).

Следует отметить положительное влияние препарата на цитокинпродуцирующую функцию макрофагов, что особенно важно на цирротической стадии заболевания, когда циркулирующие моноциты, а так же резидентные макрофаги печени становятся основными генераторами провоспалительных цитокинов, поддерживая хроническое воспаление в печени и обуславливая системные реакции организма (рис. 5).

Так, у больных ХВГ В и С при I-II стадии фиброзирования терапия реамберином способствовала более существенному снижению сывороточных уровней IL-1 β с ($210,14 \pm 25,32$) пг/мл до ($63,26 \pm 18,94$) пг/мл, ($p < 0,05$), по сравнению таковыми показателями больных, в схему лечения которых не входил препарат. У больных ХВГ В и С на цирротической стадии на фоне лечения реамберином достигалось снижение средних значений данного цитокина с ($956,24 \pm 28,24$) пг/мл до ($482,14 \pm 25,64$) пг/мл, ($p < 0,05$), чем возможно объяснить уменьшение проявлений основных системных реакций организма.

Изменения реологических свойств крови, возникающие на фоне лечения реамберином имеют неоднозначный характер: у больных ХВГ с умеренной и выраженной степенью активности, и у больных ХВГ на стадии цирроза печени наблюдается тенденция к гипокоагуляции, выражающаяся в снижении протромбинового индекса в среднем на 13,9% удлинением протромбинового времени в среднем на 9,3%, повышением фибринолитической активности сыворотки крови. Наблюдаемая гипокоагуляция устраняется изменением схемы лечения реамберином: препарат рекомендуется назначать в той же дозе, через день.



Рис. 5. Динамика сывороточных уровней IL-1 β у больных ХВГ В и С на фоне инфузионной терапии реамберином.

Таким образом, проведенные исследования показывают преимущество применения лекарственных средств с антигипоксантами свойствами по сравнению с традиционной инфузионной терапией для лечения больных с ХВГ В и С. Применение реамберина способствовало уменьшению гиперцитокинемии, восстановлению редокс-потенциала в тиол-дисульфидной системе, уменьшению проявлений основных биохимических синдромов у исследуемых больных.

Таким образом, анализ результатов клинических данных применения реамберина в терапии хронических гепатитов позволяет констатировать:

1. Реамберин эффективен в лечении больных с хроническими вирусными гепатитами, хорошо сочетается с применяемыми инфузионными лекарственными средствами. Препарат способствует быстрому уменьшению астено-вегетативного, диспепсического синдромов у больных ХВГ.
2. Наиболее выраженное снижение цитолитического синдрома при назначении Реамберина наблюдалось у больных ХВГ С с умеренной и выраженной степенью активности.
3. Включением Реамберина в базисную инфузионную терапию больных ХВГ проводится коррекция недостаточности системы антиоксидантной защиты и снижение интенсивности процессов липопероксидации.

4. Цитопротективный эффект реамберина на содержание форменных элементов периферической крови после курса инфузионной терапии: заключается в повышении абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов, функциональной активности моноцитов. У 47% больных ХВГ после проведения курса терапии Реамберином достигался положительный иммуномодулирующий эффект, заключающийся в снижении концентрации сывороточного интерферона, повышении индуцированной продукции IFN- α/β ; у 34% больных наблюдалось повышение Т-лимфоцитов, их субпопуляций.

Дозировка и прием

Реамберин 1,5% раствор 400 мл. рекомендуется вводить 1-2 раза в сутки по 400 мл. внутривенно, капельно, ежедневно, или через день в сочетании с традиционной базисной инфузионной терапией, от 5 до 10 флаконов на курс.

Побочные эффекты

Инфузии 1,5 % раствора реамберина хорошо переносятся больными различными формами вирусных гепатитов В, С.

Не наблюдалось никаких серьезных побочных эффектов. В отдельных случаях при внутривенных введениях препарата возможно развитие преходящей гиперемии кожных покровов лица, верхней половины туловища, устраняемой замедлением скорости внутривенной инфузии препарата.

Отрицательное фармацевтическое, фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами и их побочное влияние на организм не установлены.

Реамберин хорошо сочетается с применяемыми инфузионными лекарственными средствами в гепатологии.

Противопоказания

Основным противопоказанием к применению реамберина является индивидуальная непереносимость. С учетом антикоагуляционного эффекта препарат следует с осторожностью назначать при коагулопатиях, связанных с повышенным риском кровотечения.

Заключение

Таким образом, анализ результатов собственных исследований свидетельствует о том, что использование реамберина в комплексной терапии больных ХВГ В и С:

- способствует улучшению основных клинико-лабораторных показателей,
- увеличивает эффективность базисной терапии,
- корректирует недостаточность системы антиоксидантной защиты,
- приводит к снижению интенсивности процессов липопероксидации.

Проведенные исследования и их динамика при лечении показывают преимущество применения лекарственных средств с антиоксидантными свойствами по сравнению с традиционной инфузионной терапией для лечения больных с хроническими заболеваниями печени. Реамберин эффективен в лечении больных с хроническими вирусными гепатитами, хорошо сочетается с применяемыми инфузионными лекарственными средствами в гепатологии.

Реамберин рекомендуется включать как обязательное патогенетическое средство в комплексную терапию больных с различными формами ХВГ.

Список литературы:

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве / В.В. Абрамченко. – СПб.: ДЕАН, 2001. – 400 с.
2. Земсков А.М. Биохимическая составляющая иммунопатологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Ворновский и др.// Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2000. – № 4. – С. 37-48.
3. Исаков В.А. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей / В.А. Исаков, В.В. Борисова, Д.В. Исаков; СПб.: Лань, 1999. – 190 с.
4. Логинов А.С. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / А.С. Логинов, Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина и др.// Тер. архив. – 2001. – № 2. – С. 17-20.
5. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов / Е.А. Лукина// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 7-12.
6. Ляшенко В.А. Макрофаги в инфекционном процессе / В.А. Ляшенко.// Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 48-52.
7. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо.// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 1. – С. 47-53.
8. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В., Стельмах В.В. и др. Хронические заболевания печени. – СПб.: Лань, – 2000. – 190 с.
9. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Баскович Г.А. Комплексная терапия хронических вирусных гепатитов с применением антигипоксантов // Актуальные вопросы внутренних болезней: Матер. итог. конф. каф. внутренних болезней № 2, посв. 80-летию з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Ф.В. Курдыбайло – СПб.: СПбГМА, 2001. – С. 65 – 67.
10. Радченко В.Г., Баскович Г.А., Стельмах В.В. Реамберин в комплексной терапии хронических гепатитов // Мир медицины. – 2001. – № 9-10. – С.19-22.
11. Соколовский В.В. Тиоловые соединения и проницаемость мембран при артериальной гипертензии / В.В. Соколовский, Б.И. Шулутко и др.// Клин. мед. – 1988. – № 10. – С. 55-57.
12. Стельмах В.В., Петрова Н.Г. Применение реамберина в терапии больных хроническим вирусным гепатитом В, С, хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Проблемы теории и практики укрепления общественного и индивидуального здоровья в современных условиях: Сборник науч. труд. СПбГМА им. И.И.Мечникова – СПб., 1999. – С. 265.
13. Стельмах В.В., Коваленко А.Л. Изучение клинической эффективности реамберина при хронических вирусных гепатитах // Актуальные вопросы внутренних болезней: Матер. итог. конф. каф. внутренних болезней № 2 – СПб.: СПбГМА, 2000. – С. 28 – 30.
14. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма: учебное пособие / Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А. Софронов; Военно-мед. Академия, СПб.: Изд-во Военно-мед. Академии, 1998. – 82 с.
15. Weiss S. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury / S. Weiss, A. LoBuglio.// Lab. Invest. – 1982. – V. 47. – P. 5-18.
16. Cohn Z. A. The macrophage-versatile element of inflammation / Z. A. Cohn.// Harvey Lectures. – New York, 1983. – V. 77. – P. 63-81.

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 (1-4,5 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 короткочасні 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