

Научно-технологическая фирма «ПОЛИСАН»

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА
при тяжелых формах
гриппозной инфекции**

**Санкт-Петербург
2003**

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА	4
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	5
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА	9
Влияние реамберина и других антиоксидантов на функциональные изменения миокарда и легких	10
Оценка специфической эффективности новых антиоксидантов в лечении больных гриппом и ОРЗ, осложненными пневмонией	14
Использование реамберина в терапии вирусных инфекций, протекающих с поражением нервной системы.....	18
ВЫВОДЫ	21

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 1,5% РАСТВОРА РЕАМБЕРИНА

Как показали экспериментальные исследования на животных при изучении общетоксического действия на доклиническом этапе изучения препарата реамберин в остром, подостром и хроническом эксперименте продемонстрировано, что во всех исследуемых дозах не выявлено патологических сдвигов со стороны основных жизненноважных функций органов и систем; также установлено, что препарат не вызывает дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиме и строме изучаемых органов; не отмечено местно-раздражающего действия препарата при внутривенном способе введения.

При изучении подострой и хронической токсичности показано, что препарат не оказывает токсического воздействия на функционирование сердечно-сосудистой системы, на морфологический состав и биохимические показатели периферической крови и костного мозга, на функциональное состояние печени, почек, а также на белковый, углеводный, жировой и электролитный виды обмена веществ. Результаты доклинического исследования, проведенного в соответствии с утвержденным Фармакологическим Комитетом МЗ РФ протоколом изучения общетоксического действия препарата реамберин, позволяют заключить, что он относится к 5 классу практически нетоксичных лекарственных средств, является безопасным и безвредным препаратом, что позволило разрешить его применение в клинической практике.

Основанием для проведения клинических исследований явилось решение ФГК МЗ РФ N 211-15-1301 о разрешении проведения клинических исследований в качестве дезинтоксикационного средства на здоровых добровольцах (волонтерах).

На основании полученных данных можно заключить, что препарат реамберин удовлетворительно переносится и не приводит к развитию осложнений и побочных эффектов при его пролонгированном использовании.

При введении Реамберина внутривенно в объеме 400 мл капельно в дозе 3-4 мл/мин в среднем в течение 2-х часов не отмечено токсического воздействия на основные жизненно-важные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную, выделительную, а также на показатели гомеостаза.

Исследования проводились на основании решения ГФК МЗ РФ "О разрешении клинических испытаний Реамберина 1,5% для инфузий" в качестве метаболического средства для коррекции гипоксического состояния при интоксикациях различного генеза (протокол N3 от 04.03.99).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Грипп и другие ОРЗ по-прежнему остаются самыми массовыми инфекциями. Вирусы гриппа, поражая различные органы и системы, в среднем у 5% вызывают тяжелые гипертоксические формы. Наиболее часто грипп и ОРЗ осложняются пневмонией, которая регистрируется у 2-17% всех больных гриппом и у 15-46% среди госпитализированных больных (Иванников Ю.Г. и др., 1994; Исаков В.А. и др., 1994; 1996; Коровина О.В., 1998).

При гриппе и ОРЗ поражаются различные органы и системы, в т.ч. нервная система у 3-18% больных (Исаков В.А. и др., 1993; 1996; Ладодо К.С., 1972; Мартынов Ю.С., 1970).

В качестве патогенетических факторов, способствующих развитию тяжелых и осложненных форм гриппа и ОРЗ рассматриваются нарушения различных звеньев специфического иммунитета и неспецифической резистентности (Нагоев Б.С., 1988; Пикуза О.И. и др., 1989; Харитоновна А.М. и др., 1990). В то же время вирусиндуцированная дисфункция системы фагоцитоза может иметь самостоятельное патогенетическое значение, особенно, когда речь идет о развитии бактериальных осложнений гриппа и ОРЗ (Исаков В.А., 1996; Каримова Д.Ю., 1972; Чепик Е.Б. и др., 1989).

Воспалительная реакция развивается при обязательном участии фагоцитов, прежде всего полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и моноцитов (Маянский А.Н. и др., 1984; Маянский Д.Н., 1984). Важно отметить, что вирусное поражение моноцитов является одной из причин нарушения их функциональной активности, что в свою очередь, может привести к неполноценности зрелых альвеолярных макрофагов, хронизации воспалительного процесса трахеобронхиального дерева, нарушению бронхиальной проходимости. С другой стороны, нарушения оксидазной активности и, следовательно, переваривающей способности моноцитов способствует персистенции вирусной инфекции, аллергизации организма (Волчек И.В., 1997; 1998; Жибурт Е.Б. и др., 1991; Abramson I.S. et al., 1982). Важное значение в противовирусной защите имеет цитотоксическое действие фагоцитов на инфицированные клетки-мишени (Маянский А.Н. и др., 1989).

Процессы усиления фагоцитарной активности нейтрофилов сопровождаются метаболической перестройкой, которая называется "дыхательным взрывом" (Зенков Н.К. и др., 1990; Ющук Н.Д. и др., 1991; Clark R.A. et al., 1990). Сущность этого процесса в том, что вследствие привлечения в очаг воспаления большого числа нейтрофилов последние способствуют образованию высоких концентраций свободных радикалов, в частности, активных форм кислорода

(АФК – супероксиданион, перекись водорода, гидроксильный радикал, гипохлорид), с которыми связывается мутагенез, протеолитическая активация вируса гриппа, цитотоксический эффект вирусной инфекции, деструкция капиллярных стенок, нарушение микроциркуляции (Дубинина Е.Е., 1989; Дубинина Е.Е. и др., 1992; Исаков В.А. и др., 1993; Киселев О.И. и др., 1994).

Метаболический взрыв сопровождается выделением большого количества свободной энергии. Кислородные метаболиты вместе с миелопероксидазой и галоидными кофакторами безусловно являются ведущими элементами в инактивации вирусов гриппа и ОРЗ фагоцитами (Киселев О.И. и др., 1989; Abramson I.S. et al., 1982).

Следует отметить, что образующиеся в процессе генерации АФК гидроперекиси взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, что приводит к инициированию перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах. Активация системы ПОЛ показана при экспериментальной гриппозной инфекции у мышей. Показано, что максимум образования продуктов ПОЛ совпадал с началом массовой гибели экспериментальных животных (Камышенцев М.В. и др., 1992). Известно, что липидная пероксидация, активируемая вирусом гриппа в клетках органа-мишени (легочная ткань), наряду с генерацией АФК является одним из узловых метаболических процессов, определяющих тяжесть инфекционного процесса.

Антиоксиданты (АО) используются при лечении различных заболеваний, однако применению АО в комплексной терапии гриппа и ОРЗ посвящены немногочисленные сообщения (Аненков А.А. и др., 1989; Исаков В.А., 1996; 1998; Исаков В.А. и др., 1993; 1997; 1998; Oda T. et al., 1989). Природные и синтетические АО предупреждают активацию свободнорадикальных реакций, играют существенную роль в активации эффекторных клеток, опосредующих иммунные реакции, поэтому АО могут обладать иммуномодулирующими свойствами (Дубинина Е.Е., 1998; Смирнова Л.Д. и др., 1989). Показано, что основные металлоферменты обеспечивают защиту организма от вирусных и бактериальных инфекций (Дробот И.В., 1992; Туркин В.В., 1994).

Цель исследования – изучить переносимость и терапевтическую эффективность инфузий 1,5% реамберина в комплексной терапии гриппа и ОРЗ, осложненных пневмонией, а также вирусных инфекций с поражением нервной системы.

Объектом исследования были больные гриппом и ОРЗ, осложненными пневмонией в возрасте от 18 до 60 лет, госпитализированные в специализированное отделение респираторных вирусных инфекций взрослых НИИ гриппа на базе 23 отделения (зав. – Г.Л. Днепровская) городской инфекционной больницы им. С.П. Боткина (главврач – д. м. н. А.А. Яковлев), а также амбулаторные больные СПб медакадемии им. И.И. Мечникова. Всего обследовано 123 больных: 96 больных гриппом, осложненным пневмонией, 27 – нейроинфекциями и 35 доноров. Обследовано 96 больных, получавших различную терапию: 21 больной – получал по 2 мл 7% раствора олифена внутривенно капельно 3-5 дней подряд; 37 – внутривенно капельно инфузии 15% раствора реамберина в

течение 3-5 дней; 20 – витамин Е (α-токоферол) по 1 капсуле (100 мг препарата) 3 раза в день в течение 8-10 дней; 18 – находились только на базисной терапии (клинический контроль). Кроме того, обследованы 16 больных серозным (СМ) и 11 больных с гнойным менингитом (ГМ). Больные основных групп получали антиоксиданты дополнительно к базисному лечению.

Всем больным проводилось стандартное рентгенологическое обследование органов грудной клетки в двух или в трех проекциях, ЭКГ-обследование, клиническое лабораторное исследование мочи, крови.

Изучение сократительной способности левого желудочка сердца проводилось методом поликардиографии (ПКГ) по Блюмбергеру в модификации В.Л. Карпмана (1960). Для оценки деятельности правого желудочка сердца применялась реография легочной артерии (РЛГ) по Ю.Т. Пушкарю (1961), которая производилась на отечественном реографе РГ2-01. По длительности периода напряжения (ПН) правого желудочка с помощью формулы, предложенной Н.С. Чебышевым (1966), вычислялось среднегемодинамическое давление (СГД) в легочной артерии у этих больных. Определялось систолическое давление (СД) в легочной артерии по правожелудочковой кардиограмме и номограмме З. Берстина. Запись ПКГ и правожелудочковой кардиограммы производилась на пятиканальном полифизиографе "Биокомб-5".

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали методом спирографии на спирографе СГ-1 в условиях полуосновного обмена, а также на аппарате "Этон-01". При оценке вентиляционной способности легких использовались как основные показатели (жизненная емкость легких – ЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1 сек. – ОФВ1, максимальная вентиляция легких – МВЛ), так и производные (проба Тиффно, показатель скорости движения воздуха). Полученные результаты сравнивались с данными по таблицам в зависимости от пола, возраста и роста больного и оценивались по отношению к данным в процентах.

Насыщение артериализированной капиллярной крови определяли на аппарате "Оксипульс-М".

Серологическое исследование включало постановку по общепринятой методике в динамике РСК и РТГА с антигенами вирусов гриппа А и В, аденовирусным, РС-вирусным, микоплазменным и герпетическими антигенами. Диагностической считалась 4-х кратная и более сероконверсия.

Содержание металлопротеидов (трансферрина – ТФ, лактоферрина – ЛФ, церулоплазмина – ЦП) в сыворотке крови больных изучали методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини (1965). Использовали антицерулоплазминовые, антилактоферриновые (полученные В.В. Туркиным) и стандартные (Sevac, Прага) антитрансферриновые сыворотки. Активность супероксиддисмутазы (СОД) плазмы определяли по методу снижения скорости восстановления нитросинего тетразолия в присутствии НАДН и феназинметасульфата и выражали в условных единицах на 1 мин., рассчитанных на 1 мл исследуемого биологического материала (кровь, плазма) или на мг белка при работе с плазмой (сывороткой) (Туркин В.В., 1994).

Определяли вторичные продукты ПОЛ (малоновый диальдегид – МДА) так называемым ТБК-тестом (Каган В.Е. и др., 1986; Погосян Е.Ш. и др., 1988).

Больные нейроинфекциями обследованы клиничко-лабораторно: консультация невропатолога, окулиста, ЛОР-врача, сделаны рентгеновские снимки черепа и придаточных пазух лба и носа. Обследован ликвор: цитоз, белок, биохимическое исследование.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью оценки критериев Стьюдента, а также методом углового преобразования Фишера (Сепетлев Д., 1968). Расчеты проводились на микро-ЭВМ СМ-1800.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА

Всего обследовано и пролечено 96 больных. Впервые в эпидемический подъем по гриппу в 1998-1999 гг. применялся реамберин при лечении 37 больных гриппом и ОРЗ, осложненными пневмонией в дозе 300 мл внутривенно капельно медленно 1 раз в день, 3-5 дней подряд. При этом, 84% больных перенесли заболевание в среднетяжелой форме и только 16 % - в тяжелой форме. Патологический процесс у больных локализовался в правом легком в 64%, в левом - 23%, двусторонние поражения отмечены в 13% причем только у тяжелых больных. 21 больной получали кроме базисной терапии (БТ) олифен, а 20 человек - витамин Е. В группе клинического контроля а базисной терапии было 18 человек с аналогичной патологией.

Препарат РБ назначался в остром периоде в первые 2-3 дня госпитализации. Все больные переносили препарат хорошо, кроме двух пациентов (5,4%), у которых отмечалось легкое головокружение и чувство тепла, которые вскоре проходили. У одного из этих больных был отягощенный аллергологический анамнез. Клинико-лабораторные показатели оценки функции печени и почек (определение сывороточных АлАТ, АсАТ, билирубина, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины) были практически сопоставимы с аналогичными показателями в группе клинического контроля и не указывали на функциональные нарушения данных органов и систем.

До применения препарата больные жаловались на лихорадку 37,3-38С, слабость, головную боль, осиплость голоса, насморк, кашель с мокротой и без, у двоих наблюдались явления дыхательной и сосудистой недостаточности (больные с тяжелой формой). После 5 дней курсового применения препарата РБ большинство больных жалоб не предъявляли, самочувствие улучшалось, синдромы интоксикации и катаральных явлений прошли. Однако, у 5 больных сохранялись слабость, катаральные явления, субфебрилитет, сниженный аппетит. Аускультативно у части больных выслушивались сухие хрипы на фоне жесткого дыхания, у троих - единичные влажные хрипы. На основании полученных данных можно сказать, что применение РБ способствовало уменьшению лихорадки до 7,6 дня, головной боли в целом - симптомы интоксикации до 9,8 дня (таблица 1). Однако, применение данного препарата достоверно не уменьшило продолжительность менингеального синдрома, рентгенологических изменений в легких (по сравнению с больными на БТ).

Таблица 1. Продолжительность клинических симптомов у больных гриппом, осложненным пневмонией

Симптомы и синдромы	Вид терапии и продолжительность симптомов (в днях)	
	реамберин (n=37)	базисная терапия (n=18)
Лихорадка	7,6	9,7*
Интоксикация	9,8	13,2*
Головные боли	3,3	5,0
Менингеальный синдром	2,5	2,9
Катаральный синдром	10,8	12,7
Продолжительность болезни	23,6	25,4

Обозначения:

* – $p < 0,05$

Преимущественная генерация при гриппе гипохлорида, который является мощным и неспецифическим окислителем, способным окислять не только липиды, но и белки, требует переоценки стратегии антиоксидантной (АО) терапии при гриппе. Классические АО (а -токоферол и другие) уже применялись ранее, и показан положительный, но умеренный эффект от их использования. Очевидно, относительно слабый эффект этих АО обусловлен тем, что они ингибируют терминальный этап процессов окисления - процессы ПОЛ, и не могут снизить интенсивность окислительного процесса в целом, который определяется, в основном, нейтрофилами.

Таким образом, отмечена хорошая клиническая переносимость и безвредность, а также высокая терапевтическая эффективность нового отечественного препарата реамберина при лечении гриппа и ОРЗ, осложненных пневмонией.

Влияние реамберина и других антиоксидантов на функциональные изменения миокарда и легких

В I группе из 17 человек свыше 50% имели трофические изменения миокарда (58,8%, 10 человек). Нормальные показатели во время болезни были у 5 человек (29,4%). Изолированно изменения ритма наблюдались в одном случае, они сохранились и к периоду ранней реконвалесценции. Ухудшение измененных

показателей было у 1 человека (5,8%). Восстановление функции отмечено у 10 человек (58,8%) от общего числа больных.

Во II группе, получавших реамберин (37 человек) мышечные изменения имелись у 15 человек (40%), нарушения ритма – у 8 человек (20%), сочетанные нарушения у 3 человек (6,6%). Ухудшение показателей наблюдалось у 3 человек (8,5%), без динамики – 16 человек (43,5%). Восстановление измененных функций отмечено у 18 человек (48% от всех обследованных). Показано, что РБ способствовал достоверно более частой положительной динамике и реже отмечалась негативная тенденция при анализе изученных показателей (таблица 2).

В III группе (9 человек) у 2 человек (22,2%) были изначально нормальные показатели. Почти у половины (4 человека) были изменения трофики миокарда, а у – стабильные изменения. В трех случаях (33,3%) изменения ухудшились к периоду ранней реконвалесценции, а у 4 больных (41,7%) – остались без динамики. Восстановление функций произошло у 2 человек (25%) из обследованных больных этой группы. резюмируя вышесказанное следует, что:

- почти у 50% больных (во всех группах) имеются изменения трофической функции миокарда, а нарушения ритма встречаются значительно реже;
- самый высокий процент восстановления функций миокарда встречается в I и II группах, где больные получали олифен и реамберин. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии антиоксидантов на восстановление функций миокарда;
- вирус гриппа не всегда вызывает изменения в сердечной деятельности, т.к. во всех группах почти у трети больных показатели были нормальными и не менялись в течение болезни.

В таблице 3 показано, что в I группе (17 человек) в 2 случаях (11,7%) были изначально нормальные показатели, у 14 человек (82,3%) было снижение вентиляционной способности легких (ВСЛ), а у 9 человек (52,9%) имели место еще и нарушения со стороны бронхов. Изолированные нарушения бронхиальной проводимости не встречались. У 3 человек снижение ВСЛ сочеталось с генерализованной обструкцией. Несмотря на большое число изменений, значительное улучшение или нормализация наблюдались у 14 человек (82,3%) и только в 1 случае (5,8%) отмечали отрицательную динамику.

Во II группе (37 человек – получали реамберин) у 12 пациентов (33,3%) имели место изначально нормальные показатели, 19 человек (53,3%) – снижение ВСЛ, 12 человек (33,3%) – нарушение проходимости бронхов. Эти изменения, как правило, были сочетанными, причем генерализованной обструкции не наблюдалось. К периоду ранней реконвалесценции ВСЛ восстановилась у 22 человек (66%) от обследованных. Лишь у 2 человек (6,6%) имелась отрицательная динамика.

В III группе (клинический контроль) из 9 человек у 5 (55,5%) были нормальные показатели. В I случае нормальные показатели ухудшились

(изменение ВСЛ), у 1 больного (11,1%) – нарушение проходимости бронхов осталось без изменений. У остальных 3 пациентов (33,3%) восстановились показатели ВСЛ и бронхиальной проходимости к периоду реконвалесценции.

Следовательно, можно отметить положительное влияние олифена и реамберина на восстановление ВСЛ и бронхиальной проходимости (более короткие сроки) по сравнению с группой клинического контроля ($p < 0,05$).

Изучались показатели оксигенации на фоне различных антиоксидантов (таблица 4). В I группе (олифен) нормальные показатели оксигенации за счет тахикардии были у 11 человек (64,7%), нормальные величины пульса к выписке были у 7 человек (41%), у 4 человек (23,8%) – без динамики, а у 6 (35,2%) – отмечалось усиление тахикардии для достижения нормальных показателей оксигенации (отрицательная динамика).

Во II группе (реамберин) нормальные показатели оксигенации отмечались за счет тахикардии у 25 человек (66%), а нормализация показателей пульса к выписке отмечена у 12 человек (33%), у 8 человек (20,8%) отмечена отрицательная динамика, у 17 (49,2%) – без динамики.

В III группе (клинический контроль) у 6 человек (66,6%) имелась нормальная оксигенация за счет тахикардии, к выписке 2 человек (20%) восстановили нормальные показатели пульса, остальные 4 (46,7%) – без динамики.

Таким образом, следует, что антиоксиданты (олифен и реамберин) оказывали ограниченное влияние на нормализацию показателей оксигенации.

Таблица 2. Показатели ЭКГ у больных осложненными формами гриппа и ОРЗ

Группы больных	До лечения				После лечения		
	Нормальные показатели %-(абс.ч)	Нарушение ритма %-(абс.ч)	Нарушение тропики миокарда %-(абс.ч)	Сочетанное нарушение %-(абс.ч)	Положительная динамика %-(абс.ч)	Отрицательная динамика %-(абс.ч)	Без динамики %-(абс.ч)
I. Олифен (n=17)	29,4 (5)	5,8 (1)	58,8 (10)	5,8 (1)	58,8 (10)	5,8 (1)	5,8 (1)
II. Реамберин (n=37)	40 (15)	20 (8)	40 (15)	7 (3)	48 (18)*	8,5 (3)*	43,5 (16)
III. Клинический контроль (n=9)	22,2 (2)	11,1 (1)	44,4 (4)	22,2 (2)	25 (2)	33,3 (3)	41,7 (4)

Обозначения:

* - $p < 0,05$ (показатели II и III групп)

Таблица 3. Показатели функции внешнего дыхания у больных гриппом, осложненным пневмонией

Группы больных	До лечения			После лечения		
	Нормальные показатели %-(абс.ч)	Снижение ВСЛ %-(абс.ч)	Нарушение проходимости бронхов %-(абс.ч)	Положительная динамика %-(абс.ч)	Отрицательная динамика %-(абс.ч)	Без динамики %-(абс.ч)
I. Олифен (n=17)	11,7 (2)	82,3 (14)	52,9 (9)	82,3 (14)	5,8 (1)	11,9 (2)
II. Реамберин (n=37)	33,3 (12)	53,3 (19)	33,3 (12)	60 (22)*	6,6 (2)*	33,4 (13)*
III. Клинический контроль (n=9)	55,5 (5)	33,3 (3)	11,1 (1)	33,3 (3)	22,2 (2)	45,5 (4)

Обозначения:

* – $p < 0,05$ (показатели II и III групп)

Таблица 4. Показатели ЭКГ у больных осложненными формами гриппа и ОРЗ

Группы больных	До лечения		После лечения		
	Нормальные показатели %-(абс.ч)	Нормальная оксигенация при тахикардии %-(абс.ч)	Положительная динамика %-(абс.ч)	Отрицательная динамика %-(абс.ч)	Без динамики %-(абс.ч)
I. Олифен (n=17)	35,2 (6)	64,7 (11)	41 (7)	23,8 (4)	35,2 (6)
II. Реамберин (n=37)	33 (12)	66 (25)	33 (12)*	20,8 (8)*	49,2 (17)
III. Клинический контроль (n=9)	33,3 (3)	66,6 (6)	20 (2)	33,3 (3)	46,7 (4)

Обозначения:

* – $p < 0,05$ (показатели II и III групп)

Оценка специфической эффективности новых антиоксидантов в лечении больных гриппом и ОРЗ, осложненными пневмонией

Мы, впервые в России и СНГ, для изучения состояния АОС у больных гриппом и ОРЗ предложили (1989 г) определять содержание основных металлопротеидов в сыворотке крови – трансферрина (ТФ), церулоплазмينا (ЦП), лактоферрина (ЛФ) и СОД. Эти же показатели были использованы для оценки эффективности проводимой специфической АО терапии при лечении гриппа.

В таблице 5 представлены результаты сравнительного изучения содержания сывороточных металлопротеидов у больных гриппом и ОРЗ, осложненными пневмонией с учетом проводимого лечения. Мы выделили 4 группы пациентов. I группа – это больные, получавшие в комплексной терапии олифен, II – реамберин, III – витамин Е и IV – базисную терапию (антибиотики, отхаркивающие, симптоматические средства – группа контроля).

Принято считать, что железосодержащий белок относится к "отрицательным острофазным белкам", концентрация которых падает в начале болезни. Более низкое содержание ТФ у больных неосложненным и, особенно, осложненным гриппом в остром периоде болезни подтверждает это положение. Причем, чем легче течение гриппа, тем менее значимо снижение показателей ТФ, чем тяжелее клиническое течение осложненных форм инфекции, тем существеннее снижаются значения ТФ в сыворотке крови (таблица 5).

Механизм снижения ТФ тот же – развитие острой азы воспалительного ответа. Увеличение уровня ИЛ-1 способствует освобождению ЛФ нейтрофилами, именно ЛФ захватывает железо и ведет к гипосидеремии. Можно предположить, что снижение уровня сывороточного железа, сопровождающее развитие многих воспалительных заболеваний, и приводит к уменьшению концентрации трансферрина. Возможно, и медьсвязывающий белок участвует в этом процессе, так как обладает выраженными феррооксидазными свойствами: он окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} , которое и встраивается в молекулу апотрансферрина (Дробот И.В., 1992).

В наших исследованиях показатели ТФ были снижены во всех группах больных (1,384-1,401 г/л, таблица 5). Наиболее высокая амплитуда повышения ТФ отмечена после применения реамберина и олифена (45,6% и 37,8% соответственно), нежели после витамина Е и БТ (26,3% и 24,2%, соответственно), причем эти различия достоверны ($p < 0,05$).

Лактоферрин играет важную роль в межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток. Рецепторы к ЛФ обнаружены на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, активированных Т-лимфоцитах, а также В-лимфоцитах (Naidu A., 1991). Поглощение ЛФ мононуклеарными фагоцитами угнетает их способность к образованию гидроксильного радикала и защищает клетки от аутопероксидации мембраны. Повышение уровня ЛФ в сыворотке крови больных можно в данном

контексте рассматривать как антиоксидантную защиту (АОЗ) и благоприятный прогностический признак. ЛФ является маркером специфических гранул нейтрофилов, на внутренней мембране которых находится набор рецепторов этих клеток (Кокряков В.Н., 1988). Секреция ЛФ из специфических гранул сопровождается активацией рецепторного поля клетки за счет встраивания белков-рецепторов в наружную мембрану нейтрофильных гранулоцитов. В то же время нарушение бактерицидной функции нейтрофилов связывают со снижением активности ЛФ.

Недостаток железа и железосвязывающих белков (ТФ, ЛФ) затрудняет иммунный ответ и функции лимфоцитов.

Таким образом, исследованные нами металлопротеиды (ЦП, ТФ и ЛФ) обладают не только антиоксидантными свойствами, но и являются важными компонентами системы неспецифической резистентности, обеспечивая устойчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям.

В наших исследованиях отмечено умеренное повышение уровня ЛФ в сыворотках больных II-IV групп, обследованных до лечения. Повышение концентрации ЛФ, который секретируется в основном нейтрофилами, обусловлено воздействием гидролаз на макрофаги, частичной их гибелью и высвобождением ЛФ из гранул нейтрофилов. Это, как отмечалось выше, способствует акцепции свободного Fe^{2+} и связыванию его с белком. Применение реамберина и олифена способствовало достоверному снижению ЛФ до нормы. Меньшую АО активность проявляла базисная терапия (БТ) (группа IV), а также витамин Е.

В остром периоде инфекции показатели ЦП были повышены у всех больных. Назначение антиоксидантов, в частности олифена и РБ сопровождалось достоверным и более существенным снижением ЦП в сыворотках этих больных ($p < 0,05$). Однако, несмотря на положительное влияние АО на уровень ЦП, последний оставался повышенным и после лечения, особенно у больных III-IV групп, что характеризует продолжающееся "напряжение" системы АОЗ (таблица 5). Следует подчеркнуть, что показатели ЦП после терапии олифеном и РБ были незначительно выше нормы (0,420 и 0,415 г/л, соответственно) по сравнению с показателями в III-IV группах (0,481 и 0,445 г/л, соответственно).

Показатели СОД были повышены во всех группах больных (54,39 - 56,2 нг/мл). Повышение уровней ЦП и СОД в остром периоде болезни указывает на серьезный оксидативный стресс, потребовавший компенсаторного включения ферментативной АОС, ключевым компонентом которой является СОД.

Повторное обследование больных после лечения зарегистрировало снижение показателей СОД у всех пациентов.

Более существенная амплитуда снижения СОД отмечена при лечении олифеном, РБ и витамином Е (5,7% - 4%). Менее значительной амплитуда снижения СОД оказалась у больных, получавших базисную терапию (2,2%). Получавшие БТ имели более высокое содержание сывороточной СОД (53,6%) в фазе реконвалесценции, чем пациенты I-III групп (таблица 5).

Таблица 5. Содержание сывороточных металлоферментов с учетом антиоксидантной терапии

Уровень металлоферментов в сыворотке крови		Вид терапии			
		Олифен (n=21)	Реамберин (n=37)	Витамин Е (n=20)	Базисная терапия (n=18)
Трансферрин (2,344±0,048 г/л)*	до лечения (1)	1,384±0,02	1,98±0,036	1,395±0,008	1,394±0,003
	после курса (2)	2,220±0,005	2,200±0,040	1,824±0,013	1,487±0,005
	1-2 (%)**	+37,8	+45,6	+26,3	+24,2
Лактоферрин (0,405±0,032 мкг/мл)	до лечения (1)	0,404±0,002	0,479±0,023	0,480±0,003	0,483±0,001
	после курса (2)	0,442±0,004	0,411±0,021	0,425±0,002	0,475±0,001
	1-2 (%)	+10	- 14,2	- 11,2	- 11,1
Церулоплазмин (0,398±0,015 г/л)	до лечения (1)	0,574±0,002	0,532±0,001	0,598±0,002	0,535±0,002
	после курса (2)	0,557±0,002	0,415±0,002	0,588±0,002	0,465±0,004
	1-2 (%)	- 26,7	- 22,0	- 19,6	- 13,8
СОД (49,6±0,06 нг/мл)	до лечения (1)	54,39±0,3	52,1±0,17	54,36±0,25	54,8±0,12
	после курса (2)	53,34±0,33	50,0±0,09	51,95±0,26	53,6±0,22
	1-2 (%)	- 5,7	- 4,0	- 4,4	- 2,2

Обозначения:

* – норма по результатам обследования 35 доноров;

** – разница (в %) между показателями 1-го и 2-го обследований ($p < 0,05$);

(+) – увеличение показателя;

(-) – снижение показателя.

Включение реамберина и олифена в комплексную терапию гриппа, осложненного пневмонией (I-II группы), способствовало достоверному и более значительному по сравнению с III-IV группами повышению ТФ, снижению ЛФ, ЦП и СОД. Иными словами, реамберин и олифен (внутривенно капельно) оказывали выраженное корригирующее влияние на содержание металлопротеидов, способствовали более выраженной стабилизации антиоксидантного потенциала сыворотки крови (по сравнению с витамином Е и БТ), что сопровождалось улучшением клинического статуса больных.

Активность процессов ПОЛ регистрировали по образованию вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Показано, что в остром периоде болезни активность процессов ПОЛ была достаточно высокой, что совпадает с литературными данными. Показатели МДА были в 2-3 раза выше нормы (таблица 6).

Применение антиоксидантов способствовало снижению показателей МДА, однако в периоде реконвалесценции они еще оставались повышенными. При использовании олифена амплитуда снижения показателей МДА была наибольшей (-0,27), несколько ниже амплитуда снижения значений МДА была после назначения РБ (-0,21). Меньше всего показатели МДА реагировали снижением на терапию витамином Е (-0,16). Необходимо подчеркнуть, что на фоне БТ отмечалось повышение значений МДА (+0,18), что указывает на негативную лабораторную динамику у этой группы лиц. Повышенные значения МДА в сыворотках крови больных после АО терапии в фазе ранней реконвалесценции указывают на сохраняющуюся умеренную активность процессов ПОЛ при наличии общей позитивной клинико-лабораторной динамики (таблица 6).

Таблица 6. Показатели малонового диальдегида с учетом вида антиоксидантной терапии

Группы больных, вид АО терапии	Показатели МДА (нг/мл)		
	До лечения (1)	После лечения (2)	Разница между (2) и (1) обследованием
Грипп, пневмония + БТ	2,94±0,2	3,12±0,5	+0,18 *
Грипп, пневмония + Олифен	1,94±0,15	1,67±0,05	- 0,27
Грипп, пневмония + Реамберин	2,18±0,4	1,97±0,2	- 0,21
Грипп, пневмония + Витамин Е	1,86±0,2	1,7±0,2	- 0,16

Примечание:

норма = 1,1 нг/мл;

* (+) – увеличение

(-) – понижение значений МДА.

Таким образом, использование в терапии АО олифена и реамберина способствует значительному снижению активности процессов ПОЛ, менее существенно показатели МДА снижались после терапии витамином Е. Низкая активность витамина Е, по-видимому, обусловлена тем, что α -токоферол подавляет терминальный этап окисления – ПОЛ и не может снизить интенсивность окислительного стресса в целом.

Использование реамберина в терапии вирусных инфекций, протекающих с поражением нервной системы

Говоря о воспалительном процессе, следует напомнить, что металлопротеиды ЦП, ТФ и ЛФ являются белками острой фазы воспаления, основным признаком которых – быстрой и значительное изменение концентраций в результате нарушения гомеостаза независимо от природы и места приложения вызвавшего его стимула. Исследованные нами металлопротеиды обладают антиоксидантными свойствами, а также являются важными компонентами системы неспецифической резистентности, обеспечивая устойчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям.

Этиология нейроинфекций установлена вирусологически и серологически у 27 больных. Диагностика проводилась путем обнаружения вирусных антигенов методом ИФА в ликворе, выделяли вирусы из фекалий и серологически обследовали больных.

Инфузии 1,5% реамберина проводили в остром периоде болезни ежедневно в течение 3-5 дней подряд а фоне комплексной терапии больных серозными менингитами (СМ). Оказалось, что РБ более всего способствовал повышению уровня ТФ в сыворотке и ликворе (18% и 22,5% соответственно) по сравнению с контрольной группой больных (таблица 8). Существенное снижение показателей ЛФ отмечено в церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ) на фоне приема РМ в то время как в контрольной группе в сыворотке крови повышалось значение ЛФ и снижалось содержание ТФ. Значительным оказалось снижение ЦП в ЦСЖ под влиянием реамберина, что указывают на антиоксидантную активность препарата. на показатели СОД инфузии РБ не влияли (таблица 8).

В таблице 9 приведены сведения по влиянию РБ на показатели крови и ЦСЖ у больных серозным менингитом. Видно, что реамберин способствовал более существенной нормализации цитоза и белка в ЦСЖ по сравнению с группой больных на БТ.

Выявлено положительное влияние реамберина на клинические показатели. Так, на фоне РБ лихорадка продолжалась 6,5 дня, интоксикация 6,4, цитоз нормализовался на 38 день, койко-день составил 46,5 дня. Аналогичные показатели в группе на БТ были – 8,9 дня, 7,5, 46 дней и 56 дней соответственно.

Таким образом, включение в комплексную терапию СМ реамберина целесообразно и сопровождается отчетливым клинико-лабораторным эффектом.

Таблица 8. Содержание металлопротеидов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у больных менингитами, леченных реамберинном

Уровень металлопротеидов СК/ЦСЖ	Группы больных и исследованный материал			
	Реамберин (n=16)		Базисная терапия (n=10)	
	Сыворотка крови	ЦСЖ	Сыворотка крови	ЦСЖ
1. Трансферрин (N = 2,344±0,048 г/л / 2,438±0,034 г/л) *				
1 обследование	1,776±0,055	1,814±0,025	1,789±0,069	1,764±0,027
2 обследование	2,096±0,0460	2,216±0,034	1,669±0,012	2,014±0,024
(1-2)**(%)	+18 %	+23 %	- 7,3 %	+14 %
2. Лактоферрин (N = 0,405±0,032 мкг/мл / 0,428±0,012 мкг/мл) *				
1 обследование	0,458±0,037	0,439±0,020	0,469±0,027	0,444±0,034
2 обследование	0,442±0,096	0,293±0,026	0,529±0,035	0,333±0,032
(1-2)**(%)	- 0,9 %	- 34 %	+12,7 %	- 24 %
3. Церулоплазмин (N = 0,398±0,015 г/л / 0,400±0,013 г/л) *				
1 обследование	0,493±0,026	0,501±0,016	0,488±0,025	0,485±0,026
2 обследование	0,473±0,0360	0,426±0,027	0,483±0,027	0,478±0,017
(1-2)**(%)	- 4 %	+13,9 %	- 1 %	- 1,4 %
4. Супероксиддисмутаза (N = 49,6±0,1 нг/мл / 52,3±0,1 нг/мл) *				
1 обследование	52,5±0,2	53,3±0,6	51,2±0,1	52,96±0,2
2 обследование	52,0±0,4	52,8±0,5	53,1±0,3	51,95±0,5
(1-2)**(%)	Не влиял	- 0,01 %	+3,9 %	- 1,8 %

Обозначения:

* N – норма по результатам обследования 35 доноров; показатели сыворотки крови / показатели ЦСЖ (10 человек);

СК – сыворотка крови;

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость;

первое (1-е) обследование – до лечения,

второе (2-е) обследование 0 после курса терапии;

(1-2)** – разница между показателями 1-го и 2-го обследований;

(+) – увеличение показателя;

(-) – снижение показателя.

Таблица 9. Лабораторные показатели больных серозным менингитом на фоне лечения реамберином

Препараты	Количество лейкоцитов тыс. (абс. ч.)		Палочкояд. лейкоциты (%)		Цитоз ЦСЖ (число клеток в 1 мм ³)		Содержание белка в ЦСЖ (г/л)		СОЭ (в мм в час)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Обследование	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Реамберин	9,4	5,8	14,1	6,0	972	31	0,50	0,24	11	5
Базисная терапия	11,5	7,4	15,8	6,1	1020	63	0,48	0,36	8	10

ВЫВОДЫ

Реамберин хорошо переносится больными, сочетается при назначении с основными лекарственными формами. Препарат оказывает положительный терапевтический эффект (уменьшается продолжительность синдромов интоксикации и, в меньшей степени, менингеального, отмечен кардиопротекторный эффект, улучшается функция внешнего дыхания).

Назначение инфузий 1,5% раствора реамберина сопровождается разнонаправленными изменениями содержания основных сывороточных металлоферментов (ТФ, ЛФ, ЦП и СОД) и повышением антиоксидантного потенциала сыворотки крови больных гриппом и ОРЗ, осложненными пневмонией, а также при нейроинфекциях.

На основании проведенных клинико-лабораторных исследований рекомендуется включение инфузий 1,5% раствора реамберина в комплексную терапию неосложненных и осложненных пневмонией форм гриппа и ОРЗ у взрослых, а также в периоде реабилитации данных групп больных.

Реамберин может быть использован как патогенетическое средство при лечении больных вирусными инфекциями с поражением нервной системы (серозные менингиты, менингоэнцефалиты).

ГЛУТОКСИМ®



Новый метаболический иммуномодулятор и детоксикатор

Глутоксим, или бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль, представляет собой прозрачный бесцветный раствор в ампулах по 1-2 мл 1 и 3% раствора.

Глутоксим является метаболическим иммуномодулятором, в нормальных клетках иммунной и кроветворной системы активирует эндогенную продукцию интерлейкинов и гемопоэтических факторов (IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, IFN; GM-CSF и эритропоэтина), а также воспроизводит эффекты IL-2. Глутоксим оказывает позитивный эффект на нормальные клетки организма и активирует процесс элиминации дефектных клеток (опухолевых, пораженных вирусами и пр.). Активирует процессы фагоцитоза, пролиферации и дифференцировки преимущественно Т-лимфоцитов в условиях иммуносупрессии, активирует пролиферацию и дифференцировку клеток гемопоэтической ткани и усиливает процессы эритро-, лимфо-, гранулоцито- и моноцитопоэза; активирует фагоцитоз, запускает апоптоз-индуцирующие механизмы в клетках при онкозаболеваниях.

Глутоксим вводится внутривенно, внутримышечно и подкожно, при внутримышечном и подкожном введении биодоступность составляет 90%. Он подвергается быстрому захвату органами (максимально – печенью, почками и органами иммуногенеза и гемопоэза), метаболизирует в клетках организма до amino- и меркаптопуриновых кислот, метаболиты выводятся через почки.

Показания к применению:

- онкозаболевания: в качестве препарата иммунологического сопровождения комбинированной противоопухолевой терапии (химиотерапия, лучевая терапия), повышающего чувствительность опухолевых клеток к терапии, в том числе при развитии их резистентности; для снятия токсических проявлений химиотерапии; при инкурабельных случаях - для повышения качества жизни и снижения динамики прогресса опухоли;
- инфекционные заболевания различной этиологии и локализации: бактериальные и кокковые инфекции; хламидиоз; вирусные заболевания;

- заболевания ЛОР-органов: ринит, фарингит, тонзиллит, синусит, отит, мастоидит, заглоточный и перитонзиллярный абсцессы, вестибулит и др;
- острые и хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей;
- заболевания желудочно-кишечного тракта: воспалительные процессы ротовой полости, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, воспалительные процессы кишечника, болезни печени и поджелудочной железы, перитонит;
- заболевания мочевыводящей системы и женских тазовых органов;
- туберкулез: активный туберкулез легких, плевры, внелегочной локализации, полиорганный туберкулез; противорецидивные курсы противотуберкулезной химиотерапии при затихающем и неактивном туберкулезе;
- хирургические заболевания: с целью профилактики и лечения хирургической инфекции;
- заболевания кожи: псориаз, atopические дерматиты и др.;
- для повышения устойчивости организма к разнообразным патологическим воздействиям – инфекционным агентам, химическим, физическим и др.

Способ применения и дозы зависят от особенностей течения заболевания. Суточная доза вводимого препарата может составлять от 5 мг/сут (педиатрия, профилактическое введение) до 120-150 мг/сут (внутрипузырное, внутripеченочное введение). По большинству показаний глутоксим вводят ежедневно по 1-2 мл 1% раствора в составе комбинированной терапии на протяжении всего курса лечения. Рекомендуемые дозы могут быть увеличены до 30 мг/сут в зависимости от тяжести и хронизации процесса.

Затяжные и хронические заболевания требуют длительного – до 2,5-6 мес – применения препарата. В тяжелых случаях, при развитии метаболических нарушений или синдрома интоксикации применение глутоксима целесообразно в дозе 30-60 мг (1-2 мл 3% раствора).

При регионарном или локальном применении глутоксима достигается наиболее выраженное потенцирование противоопухолевого эффекта химиотерапии. Разовая доза глутоксима, вводимого в плевральную полость, мочевого пузыря, может достигать 120 мг, в печеночную артерию – до 150 мг.

При затяжных и тяжелых формах острого вирусного гепатита В, В+D препарат применяют в дозах 20-30 мг/сут в/в на фоне стандартной терапии, продолжительность курса – 30 дней.

При хронических вирусных гепатитах В, С, микст-гепатитах глутоксим

применяют в дозе 10 мг/сут, курс 30 дней. Затем продолжают курс лечения от 2 до 6 мес в дозе 30 мг/сут в/м через день. При высокой вирусной нагрузке применяют в сочетании с противовирусными препаратами прямого действия.

Глутоксим не токсичен, не вызывает существенных побочных реакций. У отдельных больных может наблюдаться незначительное повышение температуры (до 37-38°C), болезненность в месте введения препарата. При плохой субъективной переносимости подобной болезненности глутоксим вводят вместе с 1-2 мл 0,5% раствора новокаина.

Применение препарата противопоказано в случаях возникновения индивидуальной переносимости. В связи с отсутствием данных о безопасности применения не рекомендуется использование препарата во время беременности

Нежелательные взаимодействия с другими лекарственными препаратами не зафиксированы.

Препарат хранят в защищенном от света месте, при температуре 4-6°C

Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача

Производитель: ЗАО «ФАРМА ВАМ», Россия

**Для получения более подробной информации
о препарате Глутоксим обращайтесь по адресу:**

**49044, г. Днепропетровск, пл. Октябрьская, 4;
ООО «Аптеки медицинской академии»,
тел/факс (056) 370-24-91,
www.ama.dp.ua**