

**ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России,  
кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Санкт-Петербург**

**Эффективность гепатопротекторного действия  
и оценка рисков при использовании  
реамберина, ремаксола и адеметионина  
у больных туберкулезом органов дыхания  
с лекарственными поражениями печени**

**Суханов Д.С.**

Источник: Журнал «Терапевтический архив», Том: 84, Номер: 11, Год: 2012,  
Страницы: 26-29

**Суханов Дмитрий Сергеевич** – доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России. 191015, СПб, Кирочная 41

**Список сокращений:**

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГС – группа сравнения

ОГ – основная группа

ЩФ – щелочная фосфатаза

ARR (Absolute risk reduction) – абсолютное снижение риска

NNT (Number needed to treat) – число пациентов, которых необходимо пролечить

OR (Odds Ratio) – отношение шансов

RR (Risk Ratio) – относительный риск

## **Введение**

Практически все этиотропные препараты, используемые во фтизиатрии в настоящее время, обладают гепатотоксическим действием различной степени выраженности, что диктует необходимость изменения режима химиотерапии больных и приводит к снижению эффективности лечения по основным показателям [1,2].

Современные гепатопротекторные (гепатотропные) препараты, наиболее широко применяемые в клинической практике, имеют противоречивые данные о клинической эффективности, в том числе и у больных туберкулезом [3].

По мнению В.А. Хазанова (2009), в основе большинства внутриклеточных патологических процессов лежит митохондриальная дисфункция, оптимальным способом коррекции которой является активация сукцинатдегидрогеназного и сукцинатоксидазного окисления, обладающего мощной энергопродукцией, в том числе и в условиях гипоксии различной степени выраженности. Введение экзогенного сукцината способствует нормализации аэробного окисления в митохондриях, устраняет разобщение окислительного фосфорилирования и угнетения микросомальных процессов [4].

В этой связи в клинической практике положительно зарекомендовали себя препараты антигипоксического действия на основе янтарной кислоты – важнейшего субстрата энергетического метаболизма клеток. Одним из сукцинатсодержащих препаратов является раствор Na,N-метилглюкамина сукцината (реамберин), позиционируемый как дезинтоксикационное средство антигипоксического действия при ряде патологических состояний [5].

Новый сукцинатсодержащий гепатопротекторный препарат ремаксол доказал свою эффективность в ряде доклинических и клинических исследований [6]. Входящий в его состав метионин, способный в присутствии янтарной кислоты к превращению в организме в S-аденозил-L-метионин (адеметионин), участвует в биологических реакциях трансметилирования, обеспечивающих текучесть и поляризацию мембран за счет увеличения содержания фосфолипидов, и транссульфатирования, восстанавливающих пул эндогенного глутатиона [7,8].

Однако исследования о сравнительном влиянии ремаксола (комплекс сукцината, метионина, никотинамида и инозина) и препаратов экзогенного адеметионина на проявления лекарственной гепатотоксичности у больных туберкулезом органов дыхания отсутствуют.

**Цель работы** – сравнительное изучение эффективности гепатопротекторного действия и оценка рисков наступления неблагоприятных/благоприятных исходов при применении реамберина, ремаксола и экзогенного адеметионина у больных с поражением печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

## **Материалы и методы**

На базе кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии и противотуберкулезного диспансера г. Пушкина обследовано 180 пациентов впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Среди больных преобладали мужчины – 62,2%, средний возраст – 36,5±4,8 года. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, впервые выявленный инфильтративный или диссеминированный туберкулезный процесс, наличие лекарственного поражения печени с уровнем активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) более 1,5 максимальных норм. Критерии исключения: наличие положительных серологических маркеров хронических вирусных гепатитов, генерализованный туберкулез, хронический алкоголизм и наркомания. Доминирующей клинической формой туберкулеза был инфильтративный, который регистрировали у 73,8% больных, при этом распад определялся в 61,6%, а бактериовыделение - у 52,7%.

Методом рандомизации больные, участвующие в исследовании, были разделены на 4 группы (n=45 в каждой группе): основная группа 1 (ОГ1) - пациенты, получавшие реамберин 400,0 мл, основная группа 2 (ОГ2) – пациенты, получавшие ремаксол 400,0 мл, основная группа 3 (ОГ3) – пациенты, получавшие адеметионин 400,0 мг и группа сравнения (ГС) - пациенты, получавшие 5% раствор глюкозы в объеме 400 мл. Изучаемые препараты назначали внутривенно капельно 1 раз в сутки курсом 10 дней. Больные исследуемых групп существенно не отличались по возрастно-половому составу и характеристике туберкулезного процесса.

Наблюдаемым больным назначалась противотуберкулезная терапия в соответствии с действующими стандартными режимами, при этом в 83,9% случаев использовался режим 1/3 с применением четырех этиотропных препаратов основного ряда, в остальных случаях использовались режимы 2б и 4 с применением препаратов основного и резервного ряда. По этиотропному лечению больные исследуемых групп значимо не различались.

С целью оценки тяжести лекарственного поражения печени проводилось определение основных биохимических маркеров цитолиза и холестаза (АлАТ, АсАТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП), а также гематологических показателей (гемоглобин, тромбоциты) с последующим расчетом интегрального параметра – лабораторного индекса тяжести поражения печени по формуле, предложенной Т.Н. Калачнюк (2008):

$$\begin{aligned} \text{индекс лабораторный} = & 0,54(\text{гемоглобин, г/л}) - 0,06(\text{тромбоциты}) + \\ & + 0,6(\text{белок, г/л}) + 0,02(\text{ЩФ, ЕД/л}) + 0,06(\text{ГГТП, ЕД/л}) + 0,4(\text{АлАТ, ЕД/л,}) + \\ & + 0,51(\text{АсАТ, ЕД/л}) + 0,28(\text{прямой билирубин, мкмоль/л}). \end{aligned}$$

Показатели гемоглобина и тромбоцитов учитывали без возведения их в соответствующую степень [9]. Поскольку между лабораторным индексом тяжести поражений печени и индексом гистологической активности, полученным по данным биопсии, имеется прямая, сильная, достоверная корреляционная связь, анализ его динамики позволяет подтвердить диагноз лекарственного поражения печени и адекватно оценить эффективность проводимой гепатотропной терапии [10,11].

Помимо этого, в исследуемых группах больных проведена оценка рисков возникновения благоприятного/неблагоприятного исхода и расчет средней стоимости затрат на применяемые гепатотропные препараты [12,13]. В качестве благоприятного исхода терапии выбрано снижение лабораторного индекса тяжести поражения печени. Стоимость изучаемых препаратов взята из данных аудита оптовых продаж IMS Health («АЙ ЭМ ЭС Хэлс») за 2011 год.

При оценке полученных результатов использовали параметрический одновыборочный t-тест Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При оценке сроков возникновения лекарственной гепатотоксичности установлено, что 45,6% всех ее случаев регистрируется в течение первого, а 29,4% – до конца второго месяца терапии, что совпадает с данными А.А. Возненко (2012) [14].

Лабораторный индекс тяжести поражения печени до начала терапии превышал в 1,7-1,8 раза максимальный уровень здоровых лиц без статистически значимых различий между средними значениями в основных группах.

По окончании терапии регистрировалось снижение показателя в ОГ1-3 в 1,5-1,3 раза, в то время как у больных группы сравнения индекс снижался только в 1,2 раза. Максимальное снижение показателя по данным индивидуальной динамики на фоне терапии ремаксолом на 30,0% и в 2,1 раза превышало аналогичный показатель больных, получавших адеметионин и раствор 5% глюкозы соответственно (больные ОГ3 и ГС). Конечная величина лабораторного индекса у больных после применения ремаксолом на 22,4% и 27,7% превышала таковую в группе пациентов, получавших адеметионин и раствор 5% глюкозы. У больных на фоне введения реамберина (ОГ1) конечный показатель не отличался от такового больных, получавших ремаксол (ОГ2), превышая на 17,7% и 22,8% аналогичный уровень пациентов ОГ3 и ГС.

Для оценки рисков наступления благоприятного/неблагоприятного исхода проведен частотный анализ снижения лабораторного индекса тяжести у больных исследуемых групп с построением таблицы сопряженности (табл.).

**Таблица. Таблица сопряженности частотной характеристики снижения лабораторного индекса у больных исследуемых групп**

<b>Группа Состояние</b>	<b>ОГ1 (реамберин)</b>	<b>ОГ2 (ремаксол)</b>	<b>ОГ3 (адеметионин)</b>	<b>ГС (глюкоза 5%)</b>	<b>Итого</b>
Снижение лабораторного индекса (абс, %)	12 (26,7)	15 (33,3)	8 (17,8)	6 (13,3)	41 (22,8)
Отсутствие снижения лабораторного индекса (абс, %)	33 (73,3)	30 (66,7)	37 (82,2)	39 (86,7)	139 (77,2)
Итого	45 (100)	45(100)	45(100)	45(100)	180 (100)

Наиболее высокая частота снижения лабораторного индекса регистрировалась у больных, получавших ремаксол. Показатель частоты снижения превышал в 1,9 и 2,5 раза аналогичный в группах пациентов, получавших адеметионин и 5% раствор глюкозы соответственно. У больных, получавших реамберин, снижение лабораторного индекса наблюдалось в 1,25 раза реже аналогичного показателя больных на фоне терапии ремаксолом.

Анализируя риски (risk 1-4) и шансы (odds 1-4) снижения лабораторного индекса установлено, что максимальный риск снижения лабораторного индекса тяжести регистрировался у больных ОГ2, который (аналогично частотным показателям снижения лабораторного индекса) в 1,9 и 2,5 раза превышал аналогичный показатель больных ОГ3 и ГС соответственно. Показатели шанса снижения лабораторного индекса имели аналогичную тенденцию – шанс снижения лабораторного индекса у больных на фоне терапии ремаксолом в 1,4, 2,3 и 3,2 раза превышали аналогичный показатель пациентов ОГ1,3 и ГС соответственно.

Оценка относительного риска ( $RR = \text{risk } 1-3 / \text{risk } 4$ ) и отношения шансов ( $OR = \text{odds } 1-3 / \text{odds } 4$ ) снижения лабораторного индекса тяжести на фоне гепатотропных препаратов в сравнении с раствором 5% глюкозы позволила сделать вывод о большей вероятности наступления благоприятного исхода у больных всех трех основных групп по сравнению с пациентами группы сравнения (поскольку  $RR < 1$ ,  $OR < 1$ ). При этом относительный риск ( $RR = \text{risk } 2 / \text{risk } 3$ ) и отношение шансов ( $OR = \text{odds } 2 / \text{odds } 3$ ) составили 1,87 и 2,31 соответственно, что свидетельствует о большей вероятности снижения лабораторного индекса тяжести у больных на фоне терапии ремаксолом в сравнении с адеметионином. Максимальный показатель абсолютного снижения риска ( $ARR = \text{risk } (1-3) - \text{risk } 4$ ) у больных ОГ2 в 1,5 и 4,4 раза превышал аналогичные показатели пациентов ОГ1 и 3 соответственно (табл.3), а ARR при использовании ремаксолом на 0,155 ед. превосходило данный показатель на фоне терапии адметионином.

Число пациентов, которых необходимо пролечить ( $NNT = 1 / ARR$ ), для того чтобы избежать одного случая отсутствия снижения лабораторного индекса в группе пациентов, получавших ремаксол оказалось в 1,6 и 4,4 раза ниже аналогичного в группах, получавших реамберин и адеметионин соответственно. С учетом затрат на используемые гепатопротекторы и коэффициента NNT, общая сумма затрат, позволяющая предотвратить развитие одного неблагоприятного исхода ( $NNT \times \text{сумма затрат}$ ) при использовании адеметионина в 5 раз превосходила таковую при использовании ремаксолом. При этом аналогичный показатель при использовании реамберина и ремаксолом был сопоставим.

Таким образом, интегральный биохимический показатель – лабораторный индекс тяжести поражений печени статистически значительно повышается при развитии лекарственных поражений печени, вызванных воздействием противотуберкулезных препаратов. На фоне терапии гепатотропными средствами, имеющими в своем составе янтарную кислоту (реамберин), комплекс янтарной кислоты с метионином, никотинамидом и инозином (ремаксол) и изолированный экзогенный адеметионин определяется статистически значимое снижение лабораторного индекса по сравнению с раствором 5% глюкозы, при этом наиболее выраженная активность отмечена на фоне применения ремаксолола. При оценке относительного риска и отношения шансов установлена большая вероятность наступления благоприятного исхода (снижение лабораторного индекса тяжести) при применении каждого из трех изучаемых препаратов в сравнении с раствором глюкозы, наибольший относительный риск (RR) и отношение шансов (OR) выявлены также при использовании ремаксолола. Суммы затрат на предотвращение развития одного неблагоприятного исхода (отсутствие снижения лабораторного индекса тяжести поражения печени) при использовании реамберина и ремаксолола была сопоставима (разница в пределах 10%) и значительно меньше, чем при применении адеметионина.

Изучаемые препараты (реамберин, ремаксол, адеметионин) эффективны в терапии лекарственных поражений печени у больных туберкулезом. Наибольший положительный эффект на величину лабораторного индекса тяжести с учетом показателей относительного риска и NNT достигнут при использовании ремаксолола.

## Библиография

1. Senaratne. W.V., Pinidiyapathirage M.J., Perera G.A. et al. Anti-tuberculosis drug induced hepatitis – a Sri Lankan experience. Ceylon Med. J. 2006; 51(2): 9-14.
2. Суханов Д.С., Оковитый С.В. Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулезными препаратами. СПб, 2012.
3. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Романцов М.Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы. Тер. Архив 2012; 83(2): 62-69.
4. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009;34 (10): 61-64.



5. Реамберин (пострегистрационные клинические исследования (1999-2005). Рефераты опубликованных в печати научных статей. СПб, 2005.
6. Коваленко А.Л., Суханов Д.С., Романцов М.Г.. Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражениях печени различного генеза. Фармацевтическая промышленность. 2010; 4: 58-61.
7. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека. 2007; 13 (8): 14-18.
8. Суханов Д.С., Петров А.Ю., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011;74(10): 34-39.
9. Калачнюк Т.Н. Оценка тяжести и эффективности терапии острых лекарственных гепатитов с помощью лабораторного индекса. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; 5 (18): 88.
10. Калачнюк Т.Н. Оценка тяжести течения и эффективность терапии лекарственных гепатитов. Автореф. дисс...к.м.н. М., 2011.
11. Калачнюк Т.Н. Этиология лекарственных поражений печени и оценка эффективности патогенетической терапии. Рос. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 1 (16), прилож. 27: 69.
12. Серпик В.Г. Теоретические основы биostatистики при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2009; 2(2): 9-14.
13. Introduction to biostatistics: Textbook. Vienna School of Clinical Research. 2009
14. Возненко А.А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления. Автореф. дисс...к.м.н. М., 2012.

# 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 скляні 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*