

¹Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
²Институт высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург
³Университет им. Ярослава Мудрого, В. Новгород

**Метаболическая коррекция
дислипидемии
у больных с неалкогольной
жировой болезнью печени
как новая стратегия терапии**

В.В. Стельмах¹, В.К. Козлов¹⁻³

Источник:

журнал «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ» ТОМ 85; № 4; 2013; стр. 70-76.

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния инфузионной терапии метаболическим корректором ремаксолом на показатели липидного обмена и функцию органов-мишеней (печени, почек) при метаболическом синдроме (МС).

Материалы и методы.

В исследование включили 90 пациентов (54 мужчин и 36 женщин) с первичной формой неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатогепатита, связанной с развитием инсулинорезистентности и МС, их возраст составил от 21 года до 77 лет. Пациенты основной группы (n=50) в составе комплексной терапии получали метаболический корректор с гепатопротективными свойствами ремаксол ежедневно внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки, пациенты группы сравнения (n=40) получали адеметионин 400 мг, разведенный в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида. Длительность инфузионной терапии составила 11 дней.

Результаты.

Инфузионная терапия ремаксолом приводила к выраженному регулируемому липидный состав крови эффекту, способствуя снижению уровня основных атерогенных липидов (общего холестерина, триглицеридов), а также улучшению функционального состояния печени, азотовыделительной и фильтрационной функции почек у больных с диабетической нефропатией IV стадии на фоне МС.

Заключение.

Терапия метаболическим корректором с гепатопротективными свойствами ремаксолом обеспечивает надежный метаболический контроль, а также многофакторную коррекцию факторов риска органических поражений при МС: кардио-, гепато- и нефропротекцию.

Сведения об авторах:

Козлов В.К. – д.м.н., проф. каф. клинической лабораторной диагностики СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Институт высоких медицинских технологий медицинского факультета СПбГУ. каф. микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Университета им. Ярослава Мудрого

Контактная информация:

Стедьмах Виктория Валерьевна — К.М.Н., ДОЦ. каф. внутренних болезней и нефрологии, отд-ние гепатологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

АГ — артериальная гипертония

АлАТ — аланинаминотрансфераза

АсАТ — аспартатаминотрансфераза

ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза

ДН — диабетическая нефропатия

ИА — индекс атерогенности

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

МС — метаболический синдром

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

ОХС — общий ХС

СД — сахарный диабет

СЖК — свободные жирные кислоты

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТГ — триглицериды

ХС — холестерин

ЩФ — щелочная фосфатаза

НОМА (Homeostasis Model Assessment) — математическая модель гомеостаза
НОМА-IR — индекс НОМА

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется широким распространением, неблагоприятным прогнозом и имеет высокое клинико-социальное значение, что обуславливает поиск оптимальных методов патогенетической терапии [1-4]. Популяционные и клинические исследования убедительно доказали, что НАЖБП — проявление метаболического синдрома (МС) в виде поражения печени [5, 6]. В ряде случаев НАЖБП служит первым органическим поражением при МС, являясь серьезным предиктором развития и прогрессирования сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность от которых занимает лидирующее место в мире [7].

Инсулинорезистентность (ИР) и окислительный стресс играют большую роль в патогенезе НАЖБП [8,9]. При ИР дефицит внутриклеточной глюкозы приводит к переходу на альтернативный энергетический субстрат – свободные жирные кислоты (СЖК) [10]. В печени из СЖК синтезируются липопротеиды очень низкой плотности, богатые триглицеридами (ТГ), приводя в условиях ИР и гиперинсулинемии к развитию атерогенной дислипидемии, характеризующейся гипертриглицеридемией, снижением уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Наличие атерогенной дислипидемии у больных СД 2-го типа увеличивает риск развития ССЗ и смерти от них [11 - 13].

Важнейшая задача фармакотерапии МС – снижение как краткосрочного, так и долгосрочного индивидуального риска развития ССЗ [14]. В настоящее время статины являются одними из основных средств, снижающих уровень общего ХС, ХС ЛПНП [15]. Исходя из определяющей роли ИР и сопутствующей ей гиперинсулинемии в развитии МС обосновано назначение препаратов, восстанавливающих нормальную чувствительность к инсулину печени, жировой и мышечной ткани – бигуанидов. В то же время у пациентов с МС и поражением органов-мишеней (печень, почки) с нарушением их функций применение препаратов указанных групп имеет значительные ограничения [14].

В этой связи привлекателен поиск единого препарата, воздействующего на комплекс нарушений, имеющийся у пациента с МС, и позволяющий воздействовать на факторы риска, а также улучшать состояние органов-мишеней. В настоящее время изучается потенциал сукцинатсодержащих препаратов в отношении атерогенеза, включая их воздействие на дислипидемию, системное воспаление [16].

Ремаксол представляет собой уникальную комбинацию, метаболическая активность которой обеспечена входящим в ее состав наряду с янтарной кислотой метионина инозина и никотинамида. Благодаря этой комбинации в организме происходит синтез эндогенного аденозилметионина, который участвует в биохимических реакциях 3 типов:

- 1) трансметилирование (синтез фосфатидилхолина, обеспечивающего текучесть мембран и их поляризацию, которая играет заметную роль в синтезе желчи)
- 2) транссульфурирование (синтез глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта)

- 3) синтез полиаминов (предшественников других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А).

Активным веществом препарата является янтарная кислота, оказывающая прямое модифицирующее воздействие на клеточный метаболизм: происходит активирование аэробного гликолиза, а в условиях гипоксии увеличивается интенсивность окислительных процессов в цикле Кребса, возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфат), обеспечивается переход глюкозы в гликоген, стабилизируется липидный обмен, повышается активность ферментов первой линии свободнорадикальной защиты: супероксиддисмутазы и каталазы, стабилизируется уровень восстановленной части тиолдисульфидной антиоксидантной системы. Потенцирующие эффекты других биологически активных компонентов способствуют восстановлению дыхательной цепи митохондрий (никотинамид), усилению синтеза макроэргических молекул (инозин).

Эффективность ремаксолола как инфузионного гепатопротектора доказана в одном из крупных отечественных исследований (двойном слепом плацебо-контролируемом), охватившем 7 клинических баз, 494 пациента с хроническими вирусными гепатитами [17].

Целью исследования явилось изучение влияния инфузионной терапии метаболическим корректором ремаксололом на показатели липидного обмена и функцию органов-мишеней (печени, почек) при МС.

Материалы и методы

В исследование включили 90 пациентов (54 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 21 года до 77 лет с первичной формой НАЖБП на стадии стеатогепатита, связанной с развитием ИР и МС (критерии Международной федерации диабета, 2005).

Пациенты основной группы (n=50) в составе комплексной терапии получали метаболический корректор с гепатопротективными свойствами ремаксолол ежедневно внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки в течение 11 дней. Пациенты группы сравнения (n=40) в составе комплексной терапии получали лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения адеметионин 400 мг, разведенный в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 11 дней. Рандомизацию пациентов на группы осуществляли методом конвертов и таблиц случайных чисел. Диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с МКБ-10.

Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 80 лет, диагноз НАЖБП; обязательные сопутствующие диагнозы: гипертоническая болезнь I-III стадии и/или ишемическая болезнь сердца — ИБС (стенокардия напряжения I-III функционального класса); нарушение толерантности к глюкозе или СД 2-го типа (инсулиннезависимый); избыточная масса тела (индекс массы тела — ИМТ >25 кг/м²); уровень в крови аспартатаминотрансферазы (АсАТ)

и/или аланинаминотрансферазы (АлАТ) в 1,5 раза выше нормы; уровень ХС выше 6 ммоль/л и/или индекс атерогенности (ИА) более 3,5.

Критерии исключения пациентов из исследования: участие в другом клиническом исследовании, индивидуальная непереносимость компонентов препарата ремаксол. положительные маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-НСV-антитела), анамнестическое указание на регулярное употребление алкоголя, наркотических веществ, аутоиммунные заболевания печени, недавно (менее 3 мес назад) перенесенные острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, реконструктивные вмешательства на сосудах нижних конечностей или сонных артериях, инсульт, травма головного и спинного мозга; злокачественные новообразования, туберкулезная инфекция, сердечная недостаточность IV степени по классификации NYHA, дыхательная недостаточность III степени на момент включения в исследование; цирроз печени с явлениями портальной гипертензии, любой из перечисленных параметров: исходная анемия (Hb <80 г/л), тромбоцитопения <80*10⁹/л, лейкоцитоз >20*10⁹/л; хроническая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа; беременность и период лактации.

Гематологические исследования выполнены с использованием автоматического гематологического анализатора ВЕСМАН-COULTER 5-diff (Германия). Аппаратное клиническое исследование крови дополняли мануальными методиками с определением СОЭ, подсчетом лейкоцитарной формулы. Биохимические методы исследования с определением уровней билирубина, АлАТ, АсАТ, у-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозы проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 Plus («Roch-Diagnostics», Швейцария) с помощью коммерческого набора реактивов той же фирмы. Белковые фракции определяли на аппарате Paragon. Исследование липидного обмена проводили с помощью фенотипирования липидов сыворотки крови (общий ХС — ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ИА). HBsAg и антитела к вирусу гепатита С исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» третьего поколения. Выраженность гиперинсулинемии оценивали по уровню иммунореактивного инсулина в плазме венозной крови, определенному радиоиммунологическим методом. Для расчета ИР использовали математическую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — HOMA) с определением индекса HOMA-IR, который рассчитывали по формуле: уровень инсулина натощак (мкЕд/мл) · уровень глюкозы натощак (ммоль/л): 22,5. Нормальным считали индекс HOMA-IR <2,77. Инструментальное исследование предусматривало ультразвуковое исследование органов брюшной полости (сканер Siemens Sonoline Antares, с двумя мультисекторными датчиками: конвексный 3-6 МГц и линейный 6-11 МГц); фиброгастродуоденоскопию с помощью волоконного эндоскопа GIF Q10 («Olympus», Япония) с определением состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, исключения варикозно-расширенных вен в пищеводе и антральном отделе желудка.

Для обработки полученных данных использовали пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Перед началом анализа эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка (используется для выборок с $5 < N < 50$). Оценку значимости различия проводили непараметрическими методами: между независимыми группами (контроль-ремаксол) – при помощи U-критерия Манна-Уитни, между связанными выборками (до и после, на 6-й день) – при помощи критерия Вилкоксона и Sign-теста. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 – для оценки частоты появления признака, который работает при $n > 5$, в противном случае использовали точный критерий Фишера. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные характеристики больных, распределенных по группам, представлено в табл. 1. Все пациенты имели выраженный избыток массы тела с преимущественным распределением жировой ткани по висцерально-абдоминальному типу. ИМТ составил $32,62 \pm 3,92$ кг/м² в основной группе и $32,62 \pm 0,81$ кг/м² в группе сравнения ($p > 0,05$).

Отобранные в исследование пациенты характеризовались наличием ИР, о чем свидетельствовало повышение индекса НОМА-IR (см. табл. 1). Гиперинсулинемия натощак регистрировалась у 68% больных основной группы и у 72% больных группы сравнения (средний уровень инсулина $24,76 \pm 1,19$ и $31,41 \pm 1,93$ мкед/мл соответственно).

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) наблюдался в рамках МС на стадии органных поражений: АГ – у 49 (98%) больных основной группы и у 40 (100%) группы сравнения ($p > 0,05$), ИБС – у 30 (60%) в основной группе и у 20 (50%) в группе сравнения ($p > 0,05$); нарушение липидного обмена: гиперхолестеринемия – у 40 (80%) больных основной группы и у 35 (87%) группы сравнения ($p > 0,05$), гипертриглицеридемия – у 23 (46%) в основной группе и у 16 (40%) в группе сравнения ($p > 0,05$); нарушение углеводного обмена: СД 2-го типа у 22 (44%) больных основной группы и у 20 (50%) группы сравнения ($p > 0,05$), нарушение толерантности к глюкозе у 28 (56%) в основной группе и у 20 (50%) в группе сравнения ($p > 0,05$). Нарушение функции почек вследствие ДН III стадии наблюдалось у 7 (14%) больных основной группы и у 9 (22%) группы сравнения, ДН IV стадии – у 4 (8%) и 3 (8%) больных соответственно (см. табл. 1).

Наиболее частыми были жалобы астеновегетативного характера (слабость, быстрая утомляемость) – у 96% лиц основной группы и 95% группы сравнения ($p > 0,05$) (табл. 2). Чувство тяжести, боли в правом подреберье и снижение аппетита исходно отмечали 66% больных основной группы и 54% группы сравнения ($p > 0,05$). Болевой абдоминальный синдром наблюдался у 64% больных основной группы и у 46% группы сравнения ($p < 0,001$).

Гепатомегалия исходно выявлялась у 50% больных в основной и контрольной группах, 8% больных основной группы беспокоил незначительный кожный зуд.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Параметр	1-я группа (ремаксол; n=50)	2-я группа (адеметионин; n=40)
Пол, м/ж	27/23 (54/46)	27/13 (67/33)
Возраст, годы	49,47±2,16 (30-77)	46,62±2,07 (21—77)
Масса тела, кг	93,41 ±2,88 (68-123)	96,28±3,11 (64—144)
ИМТ, кг/м ²	32,62±3,92	32,62±0,81
НОМА-IR	5,77±0,06	10,23±0,11
СД 2-го типа	22 (44)	20 (50)
Нарушение толерантности к глюкозе	28 (56)	20 (50)
ДН:		
III степени	7 (14)	9 (22)
IV степени	4 (8)	3 (8)
Гиперхолестеринемия	40 (80)	35 (87)
Гипертриглицеридемия	23 (46)	16 (40)
АГ	49 (98)	40 (100)
ИБС	30 (60)	20 (50)

Примечание.

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде $M \pm m$ (разброс).

ДН – диабетическая нефропатия;

АГ – артериальная гипертония.

Таблица 2. Динамика клинических синдромов у пациентов с НАСГ на фоне проводимой терапии, %

Клинический синдром	1-я группа (ремаксол; n=50)		2-я группа (адеметионин; n=40)		p
	1	2	3	4	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Астеновегетативный	96	43	95	65	$^{1-3} >0,05;$ $^{2-4} <0,05$
Диспепсический	66	2	54	8	$^{1-3} >0,05;$ $^{2-4} >0,05$
Болевой абдоминальный	64	0	46	8	$^{1-3} <0,001;$ $^{2-4} <0,05$
Кожный зуд	8	0	0	0	$^{1-3} <0,05;$ $^{2-4} >0,05$
Гепатомегалия	50	6	50	33	$^{1-3} >0,05;$ $^{2-4} <0,05$
Спленомегалия	6	6	5	5	$^{1-3} >0,05;$ $^{2-4} >0,05$

У пациентов обеих групп исходно выявлено нарушение функции печени в виде синдромов цитолиза и холестаза, углеводного и липидного обменов. У большинства пациентов до начала терапии регистрировалась низкая активность процесса в печени — концентрация АсАТ не превышали 120 ед/л (соответственно у 82 и 95% больных основной и контрольной групп). У 72% пациентов основной группы активность ГГТП превышала норму в 4,5 раза и составила $295,67 \pm 26,41$ ед/л. В группе сравнения у 65% больных исходно регистрировалось превышение концентрации ГГТП в 2,9 раза по сравнению с нормой ($193,73 \pm 24,63$ ед/л) (табл. 3).

У большинства больных исходно выявлялась дислипидемия (табл. 4). Частота развития гиперхолестеринемии (концентрация ОХС более 5,2 ммоль/л) составила у 40 (80%) в основной группе и 35 (87%) в группе сравнения, гипертриглицеридемии (уровень ТГ более 2,3 ммоль/л) — 23 (46%) в основной группе и 16 (40%) в группе сравнения; повышение ИА более 3,5 исходно наблюдалось у 32 (64%) больных в основной группе и у 28 (70%) в группе сравнения. Исходно снижение уровня ХС ЛПВП наблюдалось у 19 (38%) больных основной группы и у 16 (40%) группы сравнения.

Таблица 3. Динамика показателей цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с НАСГ

Показатель	1-я группа (ремаксол; n=50)		2-я группа (адеметионин; n=40)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	
АлАТ, ед/л	100,9±6,85	73,88±7,26	75,25±4,11	64,9±3,85	¹⁻² <0,01
АсАТ, ед/л	78,10±6,97	48,21±3,96	53,65±6,35	40,10±3,23	¹⁻² <0,05 ³⁻⁴ <0,05
Били- рубин, мкмоль/л	26,56±1,53	16,76±1,10	24,38±1,25	17,88±1,99	¹⁻³ >0,05 ¹⁻² <0,02 ³⁻⁴ <0,05
ГГТП, ед/л	295,67±26,41	187,85±21,14	193,73±24,63	167,04±21,39	¹⁻³ <0,05 ¹⁻² <0,001 ³⁻⁴ >0,05

При проведении инфузионной терапии ремаксолом со скоростью инфузии 40-60 капель в минуту не зафиксировано ни одного случая нежелательных эффектов. В обеих группах регистрировалось уменьшение числа жалоб и частоты выявления патологических симптомов. При этом у пациентов, получавших ремаксол, достоверно быстрее, чем в группе сравнения, нивелировался астеновегетативный синдром (см. табл. 2).

После окончания курса инфузионной терапии в основной группе больных зарегистрировано более существенное уменьшение показателей цитолиза, холестаза (см. табл. 3). Выраженный гепатотропный эффект препарата подтверждался частотой нормализации уровня АлАТ и АсАТ и темпами снижения их средних значений. Так, частота нормализации уровня АлАТ и АсАТ к 12-му дню терапии у пациентов, получавших ремаксол, составила соответственно 32 и 65%, в то время как у больных контрольной группы, получавших адеметионин на фоне базовой терапии, — 22 и 50% ($p < 0,05$). Относительные величины снижения уровней этих ферментов у больных основной группы составили 27 и 38% против 14 и 25% в группе сравнения.

После курса инфузионной терапии уровень общего билирубина нормализовался у 79% больных основной группы и у 56% группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика показателей липидного обмена у больных с НАСГ на фоне инфузионной терапии

Показатель	1-я группа (ремаксол; n=50)		2-я группа (адеметионин; n=40)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	
ОХС, мкмоль/л:					
частота повышения, %	80		87		¹⁻³ >0,05
значения	6,90±0,14	5,85±0,18	6,58±0,14	5,89±0,19	¹⁻² <0,02
					³⁻⁴ <0,04
ХС ЛПВП, мкмоль/л:					
частота понижения, %	38		40		¹⁻³ >0,05
значения	0,81 ±0,04	0,93±0,02	0,91±0,02	0,95±0,03	¹⁻² <0,05
					³⁻⁴ >0,05
ТГ, мкмоль/л:					
частота повышения, %	46		40		¹⁻³ >0,05
значения	4,18±0,44	2,79±0,40	4,23±0,45	4.44±0,67	¹⁻² <0,05
					³⁻⁴ >0,05
ИА:					
частота повышения, %	64		70		¹⁻³ >0,05
значения	6,31±0,56	4,34±0,18	5,08±0,22	4,91 ±0,24	¹⁻² <0,005
					³⁻⁴ >0,05

Снижение активности ГГТП наблюдалось у 72% больных основной группы и у 73% группы сравнения, что в относительных величинах составило 37 и 14% соответственно. Эффективность препарата подтверждала и кратность снижения уровня фермента, составив 1,6 в основной группе и 1,2 раза в группе сравнения. Это доказывает большую эффективность ремаксола по сравнению с адеметионином в отношении терапии внутрипеченочного холестаза (см. табл. 3).

Применение ремаксола оказывало существенное положительное влияние на липидный состав крови (см. табл. 4). У 72% больных основной группы и у

83% группы сравнения наблюдалось достоверное снижение концентрации ОХС, причем в группе ремаксола существенное снижение уровня ОХС достигалось уже к 6-м суткам терапии, чего не наблюдалось у больных группы сравнения ($p < 0,001$).

Кроме того, у 47% больных в основной группе наблюдалось повышение уровня ХС ЛПВП, что отразилось на достоверном снижении расчетного ИА и не наблюдалось в группе сравнения. После курса инфузионной терапии ремаксолом у 74% больных отмечено существенное снижение уровня ТГ, тогда как препарат группы сравнения не оказывал влияния на данный показатель липидного обмена, играющий важную роль в прогрессировании жировой дегенерации печени при стеатогепатите.

В ходе исследования установлено более интенсивное влияние ремаксола по сравнению с гептралом на показатели липидного обмена, заключающееся в снижении уровней основных атерогенных липидов: ОХС, ТГ, а также повышении уровня антиатерогенных ЛПВП. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии терапии инфузионным гепатопротектором ремаксолом на один из основных метаболических дефектов при МС за счет устранения липотоксичности.

Инфузионная терапия ремаксолом приводила к улучшению азото-выделительной и фильтрационной функции почек у больных с ДН IV стадии, способствуя уменьшению уровня креатинина в сыворотке крови (с $158,33 \pm 2,29$ до $125,38 \pm 5,4$ ммоль/л; $p < 0,05$), повышению скорости клубочковой фильтрации (с $39,25 \pm 1,29$ до $55,57 \pm 2,36$ мл/мин; $p < 0,05$). У пациентов с ДН IV стадии, получавших адеметионин, улучшения функции почек не наблюдалось. Воздействие на неиммунные механизмы прогрессирования ДН — коррекция дислипидемии у больных с НАСГ и ДН является одной из приоритетных терапевтических стратегий в нефрологии.

Обсуждение

Учитывая нарушение нескольких видов обмена при МС, полиорганность поражений, вовлечение в патологический процесс ключевых обменных органов — печени и почек, необходимо осмысленное назначение патогенетически значимых лекарственных средств с гепатопротективной и нефропротективной направленностью, а также оказывающих положительное воздействие на липидный обмен. В этой связи метаболический корректор ремаксол является эффективным препаратом в комплексной терапии МС с органными поражениями (печени, почек) и нарушениями липидного обмена.

На основании проведенного исследования показаниями к назначению инфузионной терапии ремаксолом являются: 1) нарушение функции печени при НАЖБП; 2) наличие синдрома внутрипеченочного холестаза при НАЖБП; 3) дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) при НАЖБП, МС; 4) нарушение азотовыделительной и фильтрационной функции почек (ДН IV стадии) на фоне СД 2-го типа у больных с МС.

Заключение

Эффективная коррекция МС инфузионной терапией ремаксолом открывает новые перспективы комплексной коррекции множественных нарушений, сопровождающих развитие поражений органов-мишеней. Терапия инфузионным гепатопротектором ремаксолом обеспечивает надежный метаболический контроль, а также многофакторную коррекцию факторов риска органных поражений при МС: кардио- и гепато- и нефропротекцию.

Литература

1. Belentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155-161.
2. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
3. Guzman G., Brunt E.M., Petrovic L.M. et al. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1761-1766.
4. Caldwell S., Argo C. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 162-168.
5. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
6. Belentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8 (suppl. 1): S4-S8.
7. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608-612.
8. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med* 2000; 21 (3): 49-98.
9. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия. *Практикующий врач* 2002; 1: 36-38.
10. Frazee Donner C.C., Swislocki A.L. et al. Ambient plasma free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrin Metab* 1985; 61 (5): 807-811.
11. Балаболкин М.И. *Диабетология*. М: Медицина 2000.
12. Мамедов М.Н. Особенности липидных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа: в каких случаях следует применять статины? *Кардиология* 2006; 3: 90-95.
13. Костин В.И., Карпов В.С. Качество жизни пациентов с кардиальным синдромом Х. *Клин мед* 2001; 1: 25-27.
14. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
15. Reiner Z, Calapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32 (14): 1769-1818.
16. Стельмах В.В., Козлов В.К., Радченко В.Г., Некрасова А.С. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений. *Клин мед* 2012; 7: 35-41.
17. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксолола при хронических поражениях печени. *Клин мед* 2010; 1:1-4.

РЕМАКСОЛ®

(REMAXOL®)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
21.09.2015 № 614
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14648/01/01

Склад:

діючі речовини: 1 л розчину містить кислоти янтарної – 5,280 г; меглюміну – 8,725 г; інозину – 2,000 г; метіоніну – 0,750 г; нікотинамід – 0,250 г;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, калію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин зі слабким характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Гепатотропні засоби. Код АТХ. А05В А.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. РЕМАКСОЛ® – збалансований інфузійний розчин, який чинить гепатопротекторну дію. Під дією препарату прискорюється перехід анаеробних процесів в аеробні, поліпшується енергетичне забезпечення гепатоцитів, збільшується синтез макроергів, підвищується стійкість мембран гепатоцитів до перекисного окислення ліпідів, відновлюється активність ферментів антиоксидантного захисту. РЕМАКСОЛ®

- знижує цитоліз, що проявляється в зниженні індикаторних ферментів: аспартат-амінотрансфераз, аланінамінотрансфераз;
- сприяє зниженню білірубину і його фракцій, покращує екскрецію прямого білірубину в жовч. Знижує активність екскреторних ферментів гепатоцитів – лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази, сприяє окисленню холестерину в жовчні кислоти;
- не пригнічує цитохроми, що відповідають за метаболізм лікарських препаратів (СYP 1A2, СYP 3A4, СYP 2C9, СYP 2C19, СYP 2D6);
- не скасовує протипухлинну дію цитостатиків (препарати платини, антиметаболіти, алкалоїди), не посилює їх токсичну дію на організм, не стимулює ріст пухлин.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному краплинному введенні природні компоненти, що входять до складу, включаються в клітинний метаболізм і швидко утилізуються. Продукти метаболізму виводяться з сечею і не накопичуються в організмі.

При внутрішньовенній інфузії зі швидкістю близько 2 мл/хв янтарна кислота утилізується практично миттєво і в плазмі крові не визначається.

Інозин метаболізується в печінці з утворенням глюкуронової кислоти й подальшим її окисненням. У незначній кількості виділяється нирками.

Нікотинамід швидко розподіляється по всіх тканинах, проникає крізь плаценту й у грудне молоко, метаболізується в печінці з утворенням N-метилнікотинамід, виводиться нирками.

При одноразовому інфузійному введенні зі швидкістю 60 крапель на хвилину препарату обсягом 400 мл:

- для кислоти янтарної: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=15,0\pm 0,0$ хв, $AUC_{0-t}=685,21\pm 144,5$ мкг*хв/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}, 0,009\pm 0,001$ хв-1;
- для інозину: $C_{max}=173,9\pm 62,9$ нг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,5$ год, $AUC_{0-t}=6014,3\pm 2243,2$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0291\pm 0,0019$ год-1;
- для метіоніну: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,2\pm 0,2$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0418\pm 0,0033$ год-1;
- для S-аденозил-L-метіоніну: $C_{max}=61,4\pm 9,0$ нг/мл, $T_{max}=4,0\pm 0,8$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0435\pm 0,0091$ год-1;
- для нікотинаміду: $C_{max}=73,1\pm 14,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,3$ год, $AUC_{0-t}=2401,4\pm 714,9$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0314\pm 0,0051$ год-1.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Порушення функції печінки внаслідок гострого чи хронічного її пошкодження (токсичні, алкогольні, медикаментозні гепатити);
- Комплексне лікування вірусних гепатитів (додатково до етіотропної терапії).

Протипоказання.

Індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кислота янтарна, інозин, нікотинамід сумісні з іншими лікарськими засобами.

Інозин при одночасному застосуванні з серцевими глікозидами може попереджати виникнення аритмій, підсилювати позитивну інотропну дію.

При одночасному застосуванні інозину з бета-адреноблокаторами ефект інозину не зменшується. Інозин може посилювати ефекти гепарину, збільшуючи тривалість його дії.

Можливе одночасне застосування з нітрогліцерином, ніфедипіном, фуросемідом, спіронолактоном. Несумісний в одній ємності з алкалоїдами: при взаємодії з ними відбувається відділення основи алкалоїду та утворення нерозчинних сполук. З таніном утворює осад. Несумісний з кислотами та спиртами, солями важких металів. Несумісний з вітаміном В6 (піридоксину гідрохлоридом) через дезактивацію обох сполук.

Зменшує й попереджає побічні ефекти хлорамфеніколу (порушення гемопоезу, неврит зорового нерва).

Сумісний з препаратами, що стимулюють гемопоез, антигіпоксичними засобами, анаболічними стероїдами.

Особливості застосування. З обережністю: нефролітіаз, подагра, гіперурикемія.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. У разі виникнення запаморочення утриматись від керування автотранспортом та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози: РЕМАКСОЛ® вводять тільки внутрішньовенно крапельно в добовій дозі від 400 мл до 800 мл протягом 3–12 днів, залежно від тяжкості захворювання. Швидкість введення 40-60 крапель (2-3 мл) на хвилину.

Діти. Протипоказано.

Передозування. Відомості про передозування препарату відсутні.

Побічні реакції.

При швидкому введенні розчину можлива поява небажаних реакцій (гіперемія шкірних покривів різного ступеня, відчуття жару, подразнення в горлі, сухість у роті), це не потребує відміни препарату. Можливі алергічні реакції у вигляді висипання і свербіж, які усуваються застосуванням антигістамінних препаратів. До рідкісних небажаних реакцій належать нудота, головний біль і запаморочення.

Через активацію препаратом аеробних процесів в організмі можливе зниження концентрації глюкози і збільшення рівня сечової кислоти в крові.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. В захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не рекомендується змішувати в одному флаконі з іншими лікарськими засобами для внутрішньовенного введення.

Упаковка. Флакон скляний по 400 мл, у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «ПОЛІСАН» (ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»), Російська Федерація.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Російська Федерація, 192102, м.Санкт-Петербург, вул.Салова, 72, к.2, літ.А,
т./ф.(812)710-82-25