

**Пермская государственная медицинская академия
им. акад. Е.А. Вагнера**

**Оценка эффективности
применения РЕМАКСОЛА
у больных циррозом печени**

М.Ф. Заривчацкий, Е.Д. Каменских, И.Н. Мугатаров

Источник:

журнал «ХИРУРГИЯ» № 3; 2013; стр. 79-82.

Программа комплексного лечения цирроза печени включает два основных направления: этиотропную терапию, применяемую преимущественно при вирусных поражениях, и патогенетическую, основу которой составляют лекарственные препараты, оказывающие направленное действие на гепатоциты (гепатопротекторы).

При печеночно-клеточной недостаточности происходит нарушение функции митохондрий с развитием тканевой гипоксии и истощением запасов АТФ, а также избыточное образование свободных радикалов с активацией перекисного окисления липидов и последующим повреждением клеточных мембран. Это ведет к патогенетически оправданному применению лекарственных препаратов с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами. К таким препаратам относятся сукцинатсодержащий антиоксидант/антигипоксик ремаксол (разработчик и производитель препарата ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург). Это первый гепатопротектор, стимулирующий синтез эндогенного адеметионина, который, усиливая скорость анаэробного гликолиза и обеспечивая доставку готового НАД⁺, уменьшает проявления жировой дистрофии гепатоцитов – морфологического проявления поражения печени [3, 4, 8]. Активный компонент ремаксола – янтарная кислота – является универсальным энергообеспечивающим интермедиатом, продуктом пятой и субстратом шестой реакций цикла трикарбоновых кислот Кребса [1]. При использовании сукцината мощность энергообразования в сотни раз превосходит таковое других систем организма [6]. В состав ремаксола входят также рибоксин, никотинамид, метионин, хлориды натрия, магния и калия.

Гепатопротекторное влияние ремаксола было изучено на примере обтурационной желтухи у крыс на сроках 1 или 2 нед после перевязки общего желчного протока. Было подтверждено гепатопротективное действие препарата как при оценке биохимических показателей, так и при исследовании морфологических препаратов печени крыс [5]. Антиоксидантный эффект ремаксола подтверждается при изучении активности глутатионпероксидазы и каталазы, концентрация которых выше уровня у интактных животных [2]. Однако в доступной литературе отсутствуют данные о применении ремаксола у больных циррозом печени.

Цирроз печени является широко распространенным заболеванием во всем мире и характеризуется высокой инвалидизацией, поздней выявляемостью, большой вероятностью развития осложнений с возможным последующим летальным исходом. Кроме того, в последние годы наблюдается рост заболеваемости и смертности от этого заболевания. Это обуславливает необходимость как своевременной комплексной коррекции основного заболевания, так и профилактики самого драматического осложнения цирроза печени — кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), при котором погибает практически каждый пятый пациент в течение первых 6 нед.

Материал и методы

Оценка эффективности включения ремаксола в составе комплексного периперационного лечения больных циррозом печени, осложненным угрозой развития кровотечения из ВРВП, проведена у 40 пациентов. В зависимости от проводимой терапии они были разделены на 2 группы: 1-я (основная) – 20 больных циррозом печени с угрозой развития кровотечения из ВРВП, в комплексную периперационную терапию которых был включен лекарственный препарат ремаксол; 2-я (сравнения) – 20 больных циррозом печени с угрозой развития кровотечения из ВРВП, в комплексную периперационную терапию которых было включено «активное плацебо». Критериями угрозы развития кровотечения из ВРВП являлись: степень ВРВП, их напряжение, истончение стенки варикса, наличие симптомов васкулопатии [9].

Дополнительным критерием включения пациентов в исследование являлось повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в 1,5 раза и более от нормального значения. Дополнительными критериями исключения считали отказ пациента от участия в ходе исследования, нарушение протокола исследования, нефролитиаз, подагру, гиперурикемию, появление аллергических реакций на препарат.

Среди пациентов были 22 (55%) женщины и 18 (45%) мужчин. Средний возраст больных составил $52,6 \pm 7,2$ года. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,749$, критерий χ^2) и возрасту ($p=0,549$, критерий Манна-Уитни) пациентов. Большинство (33 из 40, или 82,5%) пациентов были трудоспособного возраста. Ремаксол применяли курсом в течение 8 дней по 400 мл 1 раз в день внутривенно со скоростью 40-60 капель в 1 мин¹. «Активное плацебо» применяли также курсом в течение 8 дней по 10 мл, разведенных в 400 мл раствора, не содержащего электролиты, 1 раз в день внутривенно капельно. В качестве «активного плацебо» применяли гепатопротекторный препарат, в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды. Рандомизацию осуществляли при включении больного в исследование блочным методом.

С целью изучения степени нарушения когнитивных функций и скорости их восстановления в ходе проводимой терапии ремаксолом использовали краткую шкалу оценки высших психических функций Mini-Mental State Examination (MMSE) [10], с помощью которой можно составить представление об арифметических способностях человека, его памяти и ориентировании (норма 28-30 баллов). Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. Общеклинические лабораторные исследования проводили до начала терапии гепатопротекторными препаратами, затем на 8-е сутки терапии. Из биохимических показателей определяли содержание билирубина (общего и прямого), активность АсАТ, АлАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы (ЩФ). Всем пациентам

¹ Удостоверение на рационализаторское предложение № 2546 от 23.05. 11.

проводили исследование маркеров вирусных гепатитов В и С методом иммуноферментного анализа, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Больные обеих групп в периоперационном периоде получали комплексную консервативную терапию, включающую неселективные р-блокаторы, нитраты, гипоаммониемические препараты (гепа-мерц), антибактериальные препараты, ингибиторы протонной помпы. Об эффективности проводимого лечения судили по динамике клинических симптомов, лабораторных параметров, наличию и характеру осложнений. Полученные результаты исследования подвергнуты статистической обработке с помощью статистической программы STATISTICA 8,0 (StatSoft, USA). Для принятия решения о виде распределения был применен критерий Шапиро-Уилка. Непараметрические данные приведены в виде медианы (Me) и значения 25, 75 перцентилей [P25, P75]. При распределении, отличном от нормального, достоверность различий определяли по U-критерию Манна-Уитни для независимых групп. Сравнение зависимых величин осуществляли с использованием парного критерия Вилкоксона. Сравнение групп по качественному признаку выполняли с использованием критерия z, критерия χ^2 Пирсона, в случае таблиц 2x2 – критерия χ^2 с учетом поправки Йетса на непрерывность. Статистически достоверными считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Коморбидное заболевание установлено у 18 (90%) больных основной группы и 17 (85%) больных группы сравнения. Исследуемые группы были сопоставимы по наличию коморбидного заболевания ($p=0,633$, критерий χ^2), степени тяжести цирроза печени ($p=0,749$, критерий ?2), этиологическому фактору цирроза печени ($p=0,507$, критерий χ^2), степени ВРВП ($p=0,677$, критерий χ^2) и виду оперативного вмешательства ($p=0,527$, критерий χ^2). Согласно степени тяжести цирроза печени по Child-Pugh в основной группе класс А диагностирован у 8 (40%) пациентов, класс В – у 12 (60%), в группе сравнения – соответственно у 9 (45%) и у 11 (55%) больных.

До начала комплексной терапии в периоперационном периоде были определены клинические проявления цирроза печени у всех больных. Астенический синдром занимал лидирующее положение в структуре клинических проявлений цирроза печени: 95% (19 из 20) в основной группе и 100% в группе сравнения. Диспепсический синдром (тошнота, изжога, рвота, тяжесть в правом подреберье, чувство горечи во рту) обнаружен у 85% (17 из 20) больных основной группы и у всех пациентов группы сравнения. Сочетание астенического и диспепсического синдромов встречалось в 48,7% (19 из 39), изолированный астенический синдром был выявлен в 51,3% (20 из 39) наблюдений.

Сравнительный мониторинг клинической симптоматики к 8-м суткам терапии позволил установить снижение частоты распространения диспепсического синдрома в обеих группах (8 из 20; $p=0,006$ в основной группе; 15 из 20; $p=0,022$ в группе сравнения, критерий z). Частота астенического синдрома к этому периоду также достоверно уменьшилась как в основной группе (7 из 20;

$p < 0,01$, критерий z), так и в группе сравнения (14 из 20; $p = 0,011$, критерий z). При сравнении результатов терапии на 8-е сутки в основной группе клинические проявления астенического синдрома определялись в 2 раза реже, диспепсического – в 1,9 раза реже, чем в группе сравнения (табл. 1).

Таблица 1. Частота распространения клинических синдромов у больных циррозом печени на 8-е сутки терапии

Клинический синдром	Основная группа		Группа сравнения		P (критерий χ^2)
	абс.	%	абс.	%	
Астенический	7	35	14	70	0,027
Диспепсический	8	40	15	75	0,025
Болевой	2	10	1	5	1
Геморрагический	1	5	1	5	0,468

При исследовании мнестико-интеллектуальной функции пациентов с помощью теста MMSE установлено, что при поступлении в клинику в обеих группах исходный средний балл был ниже нормы, причем в основной группе на 22% (21,85 [20,5; 23,0] балла), в группе сравнения – на 19% (22,7 [21,0; 25,0] балла). К 8-м суткам терапии у пациентов основной группы зафиксировано достоверное повышение уровня среднего показателя теста MMSE на 27,5% (27,85 [26,5; 29,0] балла; $p < 0,01$, критерий Вилкоксона). В группе сравнения выявлено также статистически достоверное повышение уровня среднего показателя теста MMSE, но лишь на 13,7% (25,8 [23,5; 28,0] балла; $p < 0,01$, критерий Вилкоксона). На 8-е сутки терапии средний показатель теста MMSE в основной группе был статистически достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$, U-критерий Манна-Уитни). Важно отметить тот факт, что нормализация показателей теста MMSE к 8-му дню терапии достигнута у 14 (70%) человек в основной группе. В группе сравнения подобный эффект получен лишь у 9 (45%) пациентов.

После проведенного курса терапии уровень АлАТ в основной группе оставался выше физиологической нормы, однако был достоверно ниже уровня в группе сравнения. Аналогичная тенденция сохранялась и для показателя АсАТ. Уровень ГГТП статистически достоверно снизился как в основной группе, так и в группе сравнения, однако активность ГГТП у пациентов основной группы была ниже (табл. 2).

У всех пациентов изучена динамика активности каталазы методом М.А. Королюка (1988). Исходный уровень активности каталазы в основной группе составил 41,6 [30,0; 59,5] мкат/л, в группе сравнения – 41,4 [30,7; 63,0] мкат/л (норма $63,0 \pm 4,8$ мкат/л). После окончания терапии на 8-е сутки в группе пациентов, получавших ремаксол, была отмечена более выраженная и статистически достоверная положительная динамика активности каталазы – до 76,5 [60,5; 90,0] мкат/л против 45,4 [44,0; 49,5] мкат/л ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона).

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови в основной группе и в группе сравнения (Ме[P25, P75])

Показатель	Норма	Основная группа		Группа сравнения	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин общий, мкмоль/л	8,5-20,5	27,5 [23,0; 37,5]	20,25 [19,0; 23,5]	26,0 [21,5; 34,5]	19,25 [18,3; 21,5]
p1			<0,001		<0,001
p2					0,267
Билирубин прямой, мкмоль/л	До 5,1	7,6 [5,1; 9,5]	5,55 [4,8; 8,2]	6,2 [5,2; 9,6]	6,45 [4,6; 9,3]
p1			0,009		0,099
p2					0,543
АлАТ, Е/л	До 41,0	162,5 [106,5; 243,0]	89,0 [70,0; 120,0]	155,0 [129,0; 177,0]	117,0 [105,5; 134,0]
p1			<0,001		<0,001
p2					0,004
АсАТ, Е/л	До 38,0	88,0 [83,0; 109,0]	50,0 [44,5; 56,0]	73,5 [65,5; 84,5]	56,0 [52,0; 59,5]
p1			<0,001		<0,001
p2					0,011
ГГТП, ед/л	12,0-64,0	179,0 [157,5; 198,0]	103,0 [100,0; 111,0]	198 [171,5; 213,9]	122,85 [116,6; 141,0]
p1			<0,001		<0,001
p2					<0,001
ЩФ, ед/л	До 117,0	138,71 [126,7; 157,9]	100,4 [93,5; 107,1]	139,0 [131,5; 148,5]	103,19 [95,1; 118,4]
p1			<0,001		<0,001
p2					0,279

Примечание.

p₁ – достоверность различий соответствующих показателей до и после лечения (критерий Вилкоксона);

p₂ – достоверность различий соответствующих показателей в основной группе и группе сравнения (U-критерий Манна-Уитни).

Применение ремаксола сопровождалось чувством жара и першения в горле у 12 (60%) пациентов. Аллергическая реакция в виде сыпи отмечена у 1 пациента. Отмена препарата потребовалась в 1 наблюдении в связи с развитием выраженной головной боли и тошноты.

Таким образом, сравнительный мониторинг клинической симптоматики у пациентов основной группы, получавших в дополнение к комплексной консервативной терапии ремаксол, и в группе сравнения, с включением «активного плацебо», к 8-м суткам терапии позволил установить значимое снижение частоты распространения в основной группе астенического и диспепсического синдромов. Подобную благоприятную тенденцию изменения клинической симптоматики при использовании ремаксола при хронических поражениях печени отмечают и другие авторы [6, 7]. При исследовании когнитивных функций пациентов с помощью теста MMSE в основной группе зафиксировано более значимое повышение среднего балла. В ходе исследования выявлено положительное влияние ремаксола на динамику уровня биохимических показателей сыворотки крови. Выявлено снижение показателей общего и прямого билирубина, АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЩФ после лечения в обеих группах. Однако в основной группе отмечено более значимое и статистически достоверное снижение показателей АлАТ и ГГТП. При этом положительная динамика биохимических показателей коррелировала с клиническим улучшением состояния пациентов основной группы.

Таким образом, включение в состав комплексного периоперационного лечения ремаксола у больных циррозом печени с угрозой кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода способствует раннему купированию астенического и диспепсического синдромов, улучшению когнитивных функций и биохимических маркеров функционального состояния печени.

Литература

1. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. СПб. Тактик-Студио 2010; 80.
2. Коваленко А.Л. и др. Влияние инфузионного гепатопротектора ремаксол на функцию печени крыс на модели обтурационной желтухи. Эксперим и клинич фармакол 2010; 9: 24-27.
3. Кожока Т. Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М 2007; 136 с.
4. Новый инфузионный гепатопротектор РЕМАКСОЛ. Поликлиника 2010; 5: 66-67.
5. Смирнова Н.Г., Чефу С.Г., Коваленко А.Л., Власов Т.Д. Влияние инфузионного гепатопротектора ремаксол на функцию печени крыс на модели обтурационной. Эксперим и клинич фармакол 2010; 73: 9: 24-27.
6. Сологуб Т.В. и др. Гепатопротективная активность Ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Клин мед 2010; 1: 62-66.
7. Сологуб Т.В. и др. Риск неблагоприятных исходов при фармако-экономическом анализе и оценка безопасности Ремаксола в терапии хронических вирусных поражений печени (по материалам многоцентровых рандомизированных клинических исследований). Эпидемиология и инфекционные болезни 2010; 1: 61-64.
8. Суханов Д.С. и др. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сулцинатсодержащими препаратами. Рос. мед. журн. 2009; 6: 22-25.
9. Шерцингер А.Г., Мусин Р.А., Жигалова С.Б. Современные принципы лечения больных с портальной гипертензией и кровотечениями из ВРВ пищевода и желудка. Тез. докл. XVII Междунар. конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» Уфа, 15-17 сент. 2010 г. Уфа 2010; 202-203.
10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. of psychiatric research 1975; 12: 3: 189-198.