

**ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт  
им. П.А. Герцена МЗ РФ, 125284, Москва**

# **Профилактика печеночной недостаточности при обширных резекциях печени**

**Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Баскаков Д.С.,  
Дрожжина О.В., Сидоров Д.В., Ложкин М.В.,  
Петров Л.О., Немцова Е.Р., Якубовская Р.И.**

**Источник:**

*журнал «АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ» № 4, 2014, С. 33-38*

Статья посвящена актуальной проблеме – профилактике пострезекционной печеночной недостаточности у онкологических больных. Представлены данные, полученные авторами при проведении контрольно-сравнительного исследования эффективности и безопасности применения отечественного препарата ремаксола у онкологических больных с метастазами колоректального рака в печень. Проведен сравнительный анализ динамики показателей цитолитического и холестатического синдромов, белоксинтетической функции печени, пигментного обмена, состояния про- и антиоксидантной систем и уровня эндогенной интоксикации в послеоперационном периоде.

Включение в схему анестезиологического пособия и интенсивной послеоперационной терапии раствора ремаксола позволило сократить сроки послеоперационной реабилитации, время пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и в стационаре.

## Введение

В структуре онкологических заболеваний в России первичный рак ободочной кишки занимает 7-е место, а рак прямой кишки – 5-е место, уступая только новообразованиям легкого и предстательной железы у мужчин и молочной железы у женщин [1]. Синхронное метастатическое поражение печени диагностируется у 25% больных, еще у 35-45% метастазы выявляются при динамическом наблюдении (преимущественно в течение первых трех лет после удаления первичного очага) [2, 3]. При отсутствии лечения средняя продолжительность жизни этой категории больных редко достигает 1 года, варьируя от 6 до 18 мес [4].

Стандартом лечения метастазов колоректального рака в печень признается комбинированное лечение с проведением после- или периоперационной системной полихимиотерапии, основным условием успеха которого является выполнение операции в объеме R0 (макро- и микроскопическое отсутствие резидуальной опухоли). Резекция печени с последующим проведением системной химиотерапии позволяет достичь 5-летней выживаемости у 35-60%, что доказано значительным числом клинических наблюдений [2, 3, 5, 6].

Несмотря на совершенствование хирургических технологий, активное внедрение современной аппаратуры и накопление опыта, оперативные вмешательства в гепатобилиарной зоне попрежнему остаются в группе высокого риска. Причиной смерти больных после расширенной гемигепатэктомии в 56-77% случаев является пострезекционная острая печеночная недостаточность (ОПН), развивающаяся в послеоперационном периоде [8]. Она же служит ограничением к проведению специфического противоопухолевого лечения.

Риск развития ОПН обусловлен несколькими факторами. Прежде всего это функциональная недостаточность остающегося объема паренхимы печени, часто обусловленная исходными дистрофическими или цирротическими изменениями. Вторым, не менее важным фактором риска является гипоксия, которая может носить циркуляторный (вследствие ишемии при пережатии гепатодуоденальной связки – прием Прингла), гемический (вследствие массивной кровопотери) или смешанный характер [8].

Летальность при развитии ОПН достигает 59%, стоимость комплексного лечения очень высока и определяется значительными расходами на растворы белков, трансфузионные среды, экстракорпоральные методы детоксикации, антибактериальные препараты, трудозатраты медицинского персонала. Поэтому поиск методов прогнозирования, эффективной профилактики и лечения пострезекционной ОПН является актуальным.

Методы профилактики развития ОПН можно условно разделить на две группы – хирургические и анестезиологические. К хирургическим методам относится комплексная предоперационная оценка функциональных резервов печени и прецизионный подход к рациональному выбору объема операции; применение кровесберегающих методик на интраоперационном этапе.

Анестезиологические методы можно условно разделить на общие и специфические. К первым относится тщательная предоперационная подготовка, включающая максимально возможное устранение нутритивной недостаточности, сердечно-сосудистых и бронхолегочных расстройств, компенсацию нарушений в системе гемостаза. Специфическим методом профилактики ОПН можно считать выбор компонентов анестезии, интра- и послеоперационной интенсивной терапии с минимальным гепатотоксическим эффектом и максимальными гепатопротекторными свойствами.

По данным литературы, на настоящий момент "золотым стандартом" анестезиологического обеспечения считают мультимодальную сочетанную анестезию на основе ингаляционного анестетика севофлурана и опиоидного анальгетика фентанила с эпидуральным компонентом (ропивакаин или ропивакаин + фентанил) и продленной эпидуральной анальгезией [9, 10]. Мультимодальный подход обеспечивает уменьшение доз всех компонентов анестезии до безопасных, эффективность и непрерывность антиноцицептивной защиты, стабильность гемодинамических показателей, раннюю посленаркозную реабилитацию, быстрое восстановление моторики ЖКТ [11].

Тактика инфузионной терапии при выполнении расширенных операций на печени также имеет свои особенности. Для достижения "хирургического комфорта", уменьшения темпа и объема кровопотери на мобилизационном и резекционном этапах желательнее поддерживать относительную гиповолемию. Наиболее часто в литературе описывают метод "сухого" резекционного этапа, когда темп и объем внутривенной инфузии существенно уменьшают, контролируя ЦВД на уровне 3-4 см вод. ст. Это наряду с использованием современных хирургических технологий позволяет снизить объем кровопотери (по данным ряда авторов, в 1,5 раза) даже без применения приема Прингла [12].

Наконец, в целях профилактики и лечения ОПН в схеме инфузионной терапии широко применяют различные препараты, обладающие гепатопротекторными свойствами. В связи с этим представляет большой интерес отечественный раствор для инфузий ремаксол (ООО ПОЛИСАН, СПб.), в состав которого входят соль янтарной кислоты, метионин, N-метилглюкамин и рибоксин.

Каждый компонент ремаксолола обладает антиоксидантными, антигипоксантными и иммуномодулирующими свойствами, осуществляющимися посредством различных механизмов действия и выраженными в разной степени. Янтарная кислота, являющаяся центральным субстратом цикла Кребса, интенсифицирует клеточное дыхание, обеспечивает утилизацию кислорода тканями, повышает устойчивость мембран гепатоцитов к гипоксии.

Метионин способствует синтезу холина, с недостаточным образованием которого связаны нарушение синтеза фосфолипидов из жиров и отложение в печени нейтрального жира, путем метилирования и транссульфирования обезвреживает токсичные продукты. Рибоксин повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, обменные процессы в клетках и повышает их энергетический баланс. Никотинамид активизирует NAD-зависимые ферменты клеток, в том числе антиоксидантные системы

убихиноновых оксиредуктаз, защищающие мембраны клеток от разрушения свободно-радикальными частицами [13, 14].

Таким образом, ремаксол обладает многообразными гепатопротекторными свойствами, подтвержденными в экспериментальных [15, 16] и клинических [17, 18] исследованиях, и его применение в схеме профилактики/лечения ОПН представляется патогенетически оправданным.

Цель данного исследования – изучить эффективность применения ремаксолола для профилактики развития пострезекционной ОПН при выполнении расширенных гемигепатэктомии по поводу метастазов колоректального рака.

## **Материал и методы**

В рамках научного протокола проведено рандомизированное контрольно-сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препарата ремаксол у онкологических больных с метастазами колоректального рака в печень (состояние после хирургического удаления первичного очага), которым выполнены обширные резекции печени. Обследованы две группы больных, сопоставимых по полу, возрасту, функциональному состоянию печени и объему операции. Рандомизацию пациентов проводили с помощью программы случайных чисел. В основной группе ( $n = 40$ , мужчин 14, средний возраст  $54,5 \pm 4,7$  года; женщин 26, средний возраст  $57,3 \pm 5,1$  года) в схему интра- и послеоперационной инфузионной терапии включали ремаксол 800 мл в сутки, в контрольной группе ( $n = 35$ , мужчин 15, средний возраст  $56,3 \pm 2,8$  года; женщин 20, средний возраст  $55,9 \pm 3,4$  года; в качестве гепатопротектора использовали адеметионин (Гептрал, Hospira S.p.A., Италия) 800 мг (10 мл). Инфузию препаратов начинали интраоперационно и продолжали в ОРИТ в течение 5 сут после операции. Наблюдение за клиническим состоянием больных и динамикой показателей метаболизма осуществляли до выписки из стационара (в среднем в течение 12 сут после операции).

Оценивали динамику объективных и субъективных показателей состояния пациентов: жалоб, температурной реакции, физической активности, физиологических отклонений; фиксировали сроки перевода из ОРИТ и выписки из стационара.

Всем пациентам проводили сочетанную мультимодальную общую анестезию с эпидуральной анальгезией и ИВЛ на основе фентанила (средняя общая доза  $0,0008 \pm 0,00002$  мг/кг $\times$  ч), пропофола (средняя общая доза  $1,1 \pm 0,4$  мг/кг $\times$  ч), ингаляционного анестетика севофлурана ( $0,7 \pm 0,2$  МАК) [8]. По общим правилам проводили катетеризацию эпидурального пространства на уровне VIII- X, с продвижением катетера краниально до уровня VI-VII. После введения тест-дозы 2% раствора лидокаина – 2,0, осуществляли постоянную инфузию 0,33% раствора ропивакаина гидрохлорида (наропин 0,75%, AstraZeneca) при помощи инфузионного шприцевого насоса.

Начальная скорость инфузии ропивакаина составляла 10-12 мл/ч, далее после распределения раствора анестетика в эпидуральном пространстве,

скорость уменьшали до 4-6 мл/ч. Средняя общая доза составила  $0,28 \pm 0,03$  мг/кг  $\times$  ч. Внутривенную инфузию начинали с введения кристаллоидного раствора (раствор Рингера 500 мл) и гепатопротектора ремаксол 400 мл или гептрал 400 мг согласно программе рандомизации. Учитывая большую поверхность операционной раны и значительную продолжительность операции (среднее время  $327 \pm 113$  мин) для предотвращения избыточной потери тепла использовали прибор конвекционного обогрева пациента (Bair Hugger, Frizant International, США).

На этапах мобилизации и резекции печени с целью снижения кровопотери и обеспечения комфортных условий для работы хирургов ограничивали скорость внутривенной инфузии (в среднем  $5,6 \pm 0,6$  мл/кг  $\times$  ч), во время последующих хирургических этапов ее увеличивали (в среднем до  $18,75 \pm 2,9$  мл/кг  $\times$  ч), достигая компенсации жидкостных потерь. Темп диуреза на всех этапах оставался стабильным, не ниже 80-90 мл/ч, ЦВД на резекционном этапе поддерживали на уровне 3-5 см вод. ст., на последующих этапах – 7-9 см вод.ст.

Средняя продолжительность операций составила  $327 \pm 113$  мин, кровопотеря –  $630 \pm 197$  мл. Прием Принта во время хирургического вмешательства не применяли.

По окончании операции осуществляли перевод больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где продолжали ИВЛ, инфузию и мониторинг основных жизненно важных показателей.

В ОРИТ всем пациентам проводили продленную эпидуральную анальгезию ропивакаином (наропин 0,2%) со скоростью 4-8 мл/ч при помощи волюметрического инфузомата или микроинфузионной помпы. Согласно принятой в институте методике ведения больных, оперированных в гепатобилиарной зоне, пациенты получали в виде постоянной инфузии лорноксикам (ксефокам, Dr. Madaus GmbH, Германия) со скоростью 16 мг/сут и кальцитонин (миакальцик, Novartis Pharma, Швейцария) 350 мг/сут для предупреждения чрезмерной системной воспалительной реакции и снижения секреторной активности поджелудочной железы [18]. По согласованию с хирургами, учитывая возможное развитие явлений гепатоцеллюлярной недостаточности и связанной с ней гипокоагуляции, профилактику тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами в 1-е сутки не проводили, начиная ее под контролем гемостазиограммы на 2-3-й сутки после операции.

Пациенты основной группы получали ремаксол 800 мг/сут, а пациенты контрольной группы – гептрал 800 мг/сут в течение следующих после операции 4-х суток. Общий объем внутривенной инфузии назначали из расчета 40 мл/кг/сут, трансфузию эритроцитов осуществляли при уровне Hb  $< 75$  г/л, трансфузию свежзамороженной плазмы – при наличии биохимических критериев гипокоагуляции, в целях возмещения факторов свертываемости крови. Не позже, чем через 24 ч после операции (в среднем  $16,3 \pm 2,4$  ч) пациенты начинали получать энтеральное питание изокалорическими нутритивными смесями, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты, глутамин или аргинин, из расчета 30-40 ккал/кг в сутки, с последующим

переходом на стандартную диету – стол № 5. С целью восстановления пассажа по ЖКТ, помимо продленной эпидуральной анальгезии и раннего начала энтерального питания, назначали легкое слабительное ("Дюфалак", Solvay Pharma, Германия, сироп 30 мл 3 раза в сутки).

Перевод больных из ОРИТ в профильное отделение осуществляли при условии стабильной гемодинамики, тенденции к нормализации показателей лабораторных тестов, отсутствии клинико-лабораторных признаков наличия системной воспалительной реакции, явлений токсической или дисциркуляторной энцефалопатии, удовлетворительного самочувствия.

Исследование крови осуществляли на следующих этапах: исходно до операции, в 1, 5 и 12-е сутки после операции. Анализировали общие клинические показатели, показатели биохимического состава (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, билирубин общий и фракции, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), С-реактивный протеин), показатели гемостаза (протромбиновое время, протромбин по Квику, активированное частичное тромбиновое время – АЧТВ, международное нормализованное отношение – МНО, показатели окислительно-антиокислительного статуса (концентрация малонового диальдегида (МДА), лактоферрина (ЛФ), активность церулоплазмينا(ЦП), каталазы (КАТ), коэффициент окислительно-антиокислительного баланса (КОАС)). КОАС рассчитывали по формуле:  $КОАС = ЦПб/ЦПн \times КАТб/КАТн \times ЛФ/ЛФн \times МДДб/МДДн$ , где б – показатели больного, н – значение нормы, полученное при исследовании крови здоровых доноров нашего региона.

Выраженность дисфункции печени оценивали по динамике биохимических показателей цитолиза (АСТ, АЛТ), холестаза (ЩФ), белоксинтетической функции (уровень альбумина, протромбиновый индекс). Дополнительно проводили оценку степени тяжести печеночной недостаточности по шкале Child-Pugh [20].

Шкала Child-Pugh впервые была опубликована в 1964 г и с тех пор почти не претерпела изменений. Разработанная для прогноза осложнений и летальности при циррозах печени, шкала позволяет оценить степень гепатоцеллюлярной недостаточности: суммируются балльные эквиваленты признаков, выявляемых у больного; степени А соответствует 5-6 баллов, степени В – 7-9, степени С – 10-15. Таким образом, общее количество баллов возрастает в зависимости от тяжести печеночно-клеточной недостаточности, при степени С вероятность летального исхода составляет 70% (табл. 1).

В последние годы оценку тяжести пострезекционной гепатоцеллюлярной недостаточности и прогнозирование летальности чаще проводят по критерию fifty-fifty, который основан на количественном определении уровня билирубина и протромбинового индекса: при снижении протромбинового индекса < 50% и повышении билирубина сыворотки крови > 50 мкмоль/л на 5-й день после операции риск летального исхода достигает 59% [21].

**Таблица 1. Критерии оценки функционального состояния печени по шкале Child-Pugh**

| Клинические и биохимические показатели    | Оценка, баллы |              |            |
|---|---------------|--------------|------------|
|   | 1             | 2            | 3          |
| Асцит                                     | Нет           | Транзиторный | Стабильный |
| Энцефалопатия                             | Нет           | 1-2          | 3-4        |
| Билирубин                                 | < 34          | 35-50        | > 50       |
| Билирубин при первичном билиарном циррозе | < 68          | 68-171       | > 171      |
| Альбумины                                 | >35           | 28-35        | < 28       |
| Протромбиновый индекс/МНО, %              | 90-75         | 75-62,5      | < 62       |
| Сумма баллов                              | 5-6 – А       | 7-9 – В      | 10-15 – С  |

Обе эти шкалы эффективны при прогнозировании риска осложнений и летальности после резекций печени, но не учитывают показателей, характеризующих степень цитолиза и холестаза, рутинно используемых в клинической практике.

Динамика печеночных аминотрансфераз и ЩФ отражает процессы, происходящие в печени после расширенных резекций.

Использование современных хирургических инструментов позволяет значительно снизить интраоперационную кровопотерю, но при этом формируется обширная ожоговая поверхность остающейся паренхимы печени и может повышаться внутрипеченочное давление, приводящее к дополнительной потере гепатоцитов. Повышение уровня аминотрансфераз до 300-400 усл. ед/л указывает на прямое повреждение печени и некроз гепатоцитов [22].

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Всем обследованным больным выполнены оперативные вмешательства запланированного объема. Осложнений, связанных с общей анестезией или инфузией растворов гепатопротекторов, не отмечено. Время продленной ИВЛ после окончания операции составило в среднем  $1,6 \pm 0,3$  ч в обеих группах наблюдения, без достоверных отличий.

Исходно в биохимических показателях функции печени у пациентов обеих групп отклонений не было. По шкале Child-Pugh они соответствовали 5 баллам (группа А), что свидетельствует об отсутствии нарушений [18]. Уровни билирубина, аминотрансфераз и показатели гемостаза находились в пределах нормальных значений.



На протяжении всего периода исследования после расширенных гемигепатэктомий у пациентов обеих групп регистрировали лабораторные признаки транзиторной печеночной дисфункции, соответствующие синдромам гепатоцеллюлярной недостаточности и цитолиза: снизились уровни общего белка, альбумина, протромбина, выросли уровни печеночных аминотрансфераз, общего билирубина. Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл 2.

Проведена сравнительная оценка функциональной способности печени по шкале Child-Pugh между группами: в 1-е сутки после операции у больных основной группы соответствовала 9 баллам (группа В), что свидетельствовало о субкомпенсированном состоянии нарушений, а у больных контрольной группы – 11 баллам (группа С), т.е. имела место декомпенсация расстройств. К 5-м суткам послеоперационного периода степень тяжести печеночной дисфункции в основной группе имела тенденцию к снижению – 8 баллов, тогда как в контрольной группе сохранялся прежний уровень нарушений – 11 баллов. К 12-м суткам после операции функциональные показатели печени в обеих группах выравнивались. Степень тяжести печеночной дисфункции соответствовала группе В и составила 7 и 8 баллов соответственно.

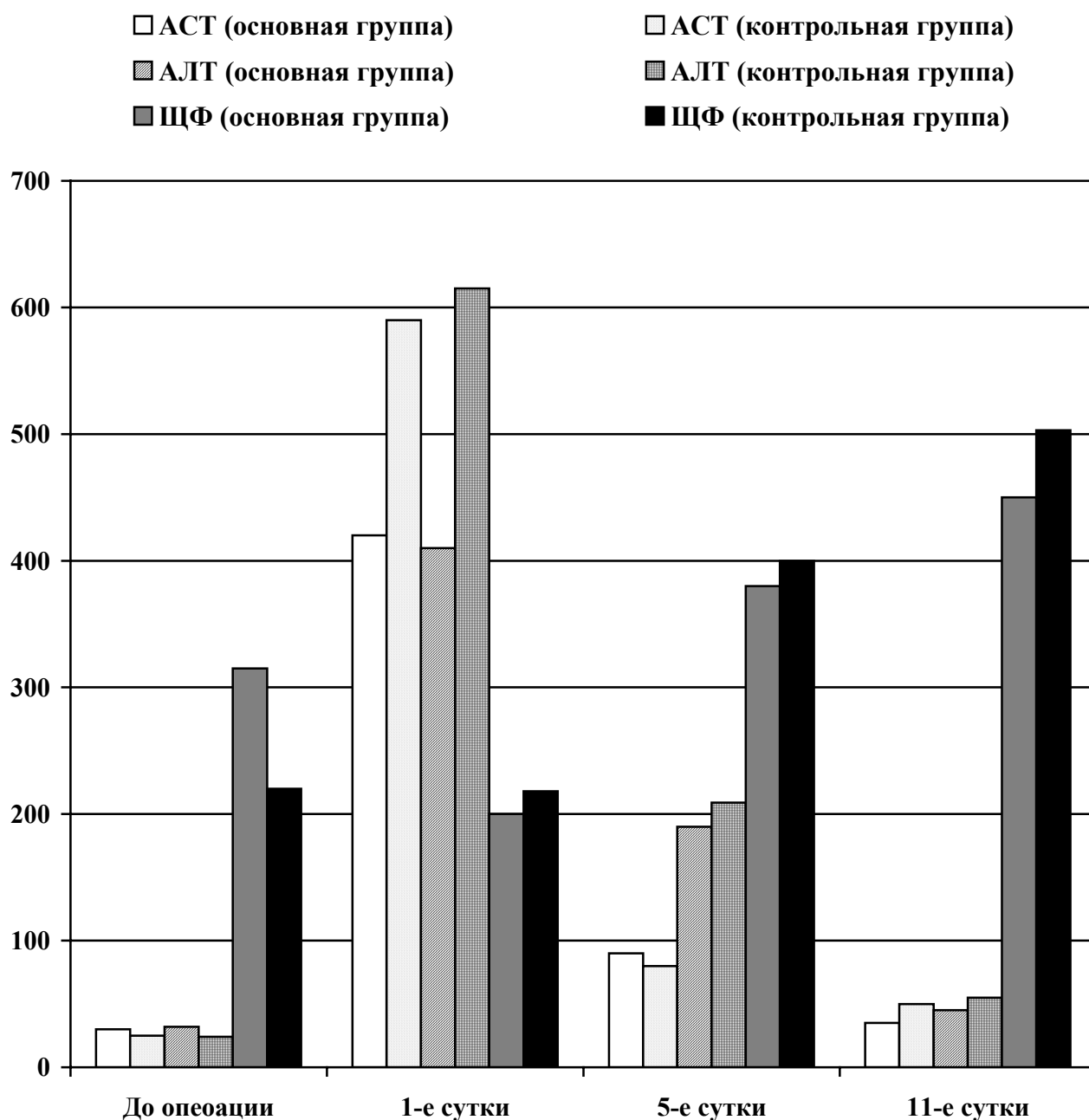
Важным аспектом биохимической активности гепатоцитов является синтез белков, относящихся к факторам свертывания крови. Анализ белоксинтезирующей функции печени после обширных резекций показал, что в 1-е сутки после операции у пациентов обеих групп имело место резкое снижение альбумина и протромбина и увеличение АЧТВ при нормальном уровне тромбоцитов. Эти показатели имели тенденцию к нормализации в последующие сутки, однако у пациентов контрольной группы на всех этапах послеоперационного исследования восстановление шло медленнее и исследуемые показатели достоверно отличались от основной группы (см. таблицу). Ни в основной, ни в контрольной группах уровни альбумина, протромбина и АЧТВ не достигали исходных значений к 12-м суткам.

Анализ объемов заместительной инфузионно-трансфузионной терапии, проводимой в обеих группах, выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение трансфузии свежзамороженной плазмы больным основной группы в среднем на  $587 \pm 132$  мл в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, из вышесказанного следует, что периоперационное применение ремаксоло способствовало более раннему восстановлению белоксинтезирующей функции оперированной печени.

В результате лизиса печеночных клеток вследствие коагуляции и воспаления в 1-е сутки происходило многократное повышение уровней аминотрансфераз в обеих группах. В основной группе кратность повышения составила 1:14,5, а в контрольной 1:20 (см. рисунок). К 5-м суткам в обеих группах регистрировали выраженную положительную динамику, но кратность снижения уровней АСТ и АЛТ была примерно в 2 раза выше в основной группе. К 5-м суткам в основной группе она составила 1:3, в контрольной – 1:6, а к 12-м суткам – 1:1,6 и 1:3 соответственно. Такая динамика снижения уровней печеночных ферментов, по нашему мнению, свидетельствует о положительном

влиянии ремаксолоа на скорость элиминации продуктов цитолиза из плазмы крови (см. рисунок).



**Рис. Динамика биохимических показателей на этапах лечения**

Интерпретация динамики ЩФ представляет большие трудности. Высокое содержание ЩФ отмечается преимущественно в печени и костях, 20% находится в стенке кишечника. Активность фермента растет, когда в соответствующих тканях имеется метаболическая стимуляция. Так, в пубертатном периоде уровень ЩФ возрастает в 2 раза по сравнению с нормой для взрослых за счет костного изофермента, активность которого ассоциирована с бурным ростом костной ткани. В клинической практике фракционное определение

изоферментов ЩФ обычно не проводят, поэтому повышение уровня ЩФ при болезнях печени традиционно связывают с синдромом холестаза (в совокупности с гипербилирубинемией и повышением уровня ГГТП).

Активность ЩФ в 1-е сутки после операции снизилась в сравнении с исходной у пациентов обеих групп (достоверность отличий получена только в основной группе,  $p < 0,05$ ) при достоверном нарастании уровня общего билирубина (1:2,9 и 1:3,5 в основной и контрольной группах соответственно). Однако в дальнейшем в обеих группах регистрировали снижение уровня общего билирубина (более быстрое в основной группе) при постепенном возрастании активности ЩФ. Достоверных различий уровней ГГТП между группами не было, уровень ГГТП сохранялся в пределах нормальных значений, т.е. признаков внутривенного холестаза независимо от характера гепатопротекторной терапии не было. Об этом свидетельствуют и данные ультразвукографии и компьютерной томографии гепатобилиарной зоны, которые в соответствии с принятым в институте протоколом проводятся этим больным для исключения билиарной обструкции. Признаков, указывающих на повышение давления в желчных путях или нарушение кровоснабжения оставшейся доли печени ни у одного пациента выявлено не было. К 12-м суткам наблюдения активность ЩФ в обеих группах оставалась повышенной в 2,5-3 раза в сравнении с исходным уровнем, при нормализовавшемся уровне общего билирубина и уверенной положительной динамике других биохимических показателей, характеризующих функцию печени (см. табл. 2).

Подобная динамика активности ЩФ может быть обусловлена инициацией викарной гипертрофии печеночной ткани (по аналогии с повышением активности ЩФ при бурном росте остеобластов). Однако это смелое предположение, безусловно, нуждается в подтверждении на основании дальнейшего исследования и анализа клинического материала, который проводится в институте.

Известно, что в основе физиологических и патофизиологических процессов в организме лежат окислительно-восстановительные реакции. Среди них важное место занимают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Нарушение баланса между активностью окислительных и антиокислительных процессов ведет к развитию так называемого окислительного стресса, с возникновением эндотоксикоза и иммуносупрессии, которые могут благоприятствовать манифестации онкологических заболеваний.

**Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей на этапах хирургического лечения**

| Показатель   | Значения показателей на этапах исследования в группах |                     |                              |                            |                              |                              |                              |                             |                     |                     |
|--|---|---------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|
|  | до операции   |                     | 1-е сутки                    |                            | 5-е сутки                    |                              | 11-12-е сутки                |                             |                     |                     |
|  | основная,<br>n = 40                                   | контроль,<br>n = 35 | основная,<br>n = 40          | контроль,<br>n = 35        | основная,<br>n = 40          | контроль,<br>n = 35          | основная,<br>n = 40          | контроль,<br>n = 35         | основная,<br>n = 40 | контроль,<br>n = 35 |
| <b>Основные лабораторные показатели</b>                  |   |                     |                              |                            |                              |                              |                              |                             |                     |                     |
| АСТ, усл. ед/л   | 30,8 ± 7,1  | 25,1 ± 8,3          | 434,2 ± 78,2 <sup>*,**</sup> | 560,3 ± 100,1 <sup>*</sup> | 74,2 ± 19,4 <sup>*,**</sup>  | 171,0 ± 14,6 <sup>*,**</sup> | 34,28 ± 9,3                  | 59,42 ± 9,8                 |                     |                     |
| АЛТ, усл. ед/л   | 32,9 ± 11,4   | 22,9 ± 13,7         | 415,7 ± 81,3 <sup>*,**</sup> | 593,4 ± 77,4 <sup>*</sup>  | 148,6 ± 16,9 <sup>*,**</sup> | 203,4 ± 19,1 <sup>*,**</sup> | 54,66 ± 8,6                  | 63,22 ± 7,8                 |                     |                     |
| ЩФ, усл. ед  | 317,5 ± 38,9  | 233,8 ± 45,5        | 194 ± 33,1 <sup>*</sup>      | 216,9 ± 57,2               | 375,9 ± 64,3                 | 409,3 ± 49,9                 | 463,8 ± 57,3 <sup>*</sup>    | 502,1 ± 48,9 <sup>*</sup>   |                     |                     |
| Общий билирубин, ммоль/л                                 | 11,82 ± 7,4   | 14,7 ± 6,1          | 34,56 ± 11,3                 | 52,17 ± 10,8               | 17,85 ± 6,8 <sup>**</sup>    | 47,51 ± 14,7                 | 13,25 ± 7,7 <sup>**</sup>    | 24,84 ± 9,8                 |                     |                     |
| Общий белок, г/л   | 72,3 ± 5,5  | 72,9 ± 4,4          | 54,8 ± 6,9                   | 50,9 ± 8,6                 | 53,2 ± 4,1                   | 50,0 ± 5,3                   | 58,5 ± 4,2 <sup>**</sup>     | 52,0 ± 3,4                  |                     |                     |
| Альбумин, г/л  | 32,9 ± 2,1  | 33,0 ± 2,3          | 27,8 ± 2,4                   | 21,2 ± 3,0 <sup>*,**</sup> | 28,4 ± 2,9                   | 20,0 ± 2,2 <sup>*,**</sup>   | 28,82 ± 3,6                  | 22,47 ± 3,1 <sup>*,**</sup> |                     |                     |
| Протромбин, %  | 92,3 ± 10,8   | 91,9 ± 11,6         | 52,87 ± 12,4 <sup>*</sup>    | 50,41 ± 10,8 <sup>*</sup>  | 63,8 ± 11,7 <sup>*,**</sup>  | 51,7 ± 12,9                  | 70,4 ± 11,8 <sup>*,**</sup>  | 65,1 ± 12,9                 |                     |                     |
| Child-Pugh, баллы  | 5   | 5                   | 9                            | 11                         | 8                            | 11                           | 7                            | 8                           |                     |                     |
| <b>Показатели окислительно-антиокислительной системы</b> |   |                     |                              |                            |                              |                              |                              |                             |                     |                     |
| МДА 2,8-3,3, мкмоль/л                                    | 4,45 ± 0,3  | 4,42 ± 0,2          | 4,3 ± 0,2 <sup>*</sup>       | 5,3 ± 0,3                  | 4,0 ± 0,1 <sup>*</sup>       | 5,1 ± 0,1                    | 3,5 ± 0,2 <sup>*</sup>       | 4,4 ± 0,3                   |                     |                     |
| ЦП 0,49-0,57, мг/л                                       | 0,61 ± 0,001  | 0,63 ± 0,001        | 0,54 ± 0,002 <sup>*</sup>    | 0,50 ± 0,001 <sup>*</sup>  | 0,51 ± 0,001 <sup>*</sup>    | 0,46 ± 0,001 <sup>*,**</sup> | 0,55 ± 0,002 <sup>*,**</sup> | 0,49 ± 0,001                |                     |                     |
| КАТ 500-600, усл. ед                                     | 647,8 ± 101   | 671,34 ± 104        | 851,45 ± 135 <sup>*,**</sup> | 573,37 ± 114               | 722,54 ± 98 <sup>*,**</sup>  | 517,98 ± 100                 | 725,75 ± 103 <sup>*,**</sup> | 578,19 ± 117                |                     |                     |
| КОАС 0,8-1,1   | 0,6   | 0,7                 | 0,7 <sup>*,**</sup>          | 0,4                        | 0,6 <sup>*,**</sup>          | 0,3                          | 0,8 <sup>*,**</sup>          | 0,4                         |                     |                     |

Примечание. \* – p < 00,5 в сравнении с исходными показателями, \*\* – p < 00,5 в сравнении с контрольной группой.

Для онкологических пациентов, особенно на поздних стадиях развития опухоли, характерно повышение активности окислительных процессов при одновременном угнетении антиокислительных [23]. В нашем исследовании у пациентов обеих групп исходно отмечали возрастание уровня МДА и некоторое напряжение системы детоксикации организма – повышение активности ЦП, снижение активности каталазы, умеренное снижение К В 1-е сутки после операции активность процессов ПОЛ в обеих группах возрастала, показатели антиоксидантного звена ОАС снижались (табл. 2). Регистрировали дальнейшее снижение КОАС, что свидетельствовало о наличии окислительного стресса, более выраженное в контрольной группе. К 5-м суткам у пациентов основной группы появлялась тенденция к нормализации показателей антиоксидантного статуса, которая проявлялась в снижении уровня МДА. У пациентов контрольной группы сохранялся высокий уровень ПОЛ и депрессия антиокислительных процессов (дальнейшее снижение КОАС).

Для хирургических пациентов с печеночной недостаточностью характерно падение активности эндогенного антиоксиданта ЦП [23]. Динамика ЦП у пациентов обеих групп была одинаковой. В 1-е и 5-е сутки после операции отмечалось снижение активности ЦП, более выраженное в контрольной группе, однако без значимых отличий (см. табл. 1). К окончанию исследования активность ЦП восстановилась до нормальных значений, хотя у пациентов контрольной группы оставалась на нижней границе нормы. КОАС у пациентов основной группы к 12-м суткам также достиг нормы, в контрольной группе оставался вдвое ниже нормальных значений, что свидетельствовало о сохраняющемся глубоком дисбалансе между звеньями окислительно-антиокислительной системы и высоким риске возникновения воспалительных осложнений.

Пациенты основной группы наблюдались в ОРИТ  $1,9 \pm 0,7$  сут, контрольной –  $2,6 \pm 1,1$  сут, выписаны из стационара соответственно на  $11 \pm 0,5$  и  $13 \pm 0,9$ -е сут после хирургического лечения.

## **Заключение**

Комплексный мультимодальный подход к предоперационной подготовке, интра- и послеоперационному ведению онкологических пациентов с метастатическим поражением печени с включением в схему поддерживающей терапии препаратов гепатопротективного действия позволяет достичь хороших непосредственных результатов хирургического лечения при выполнении обширных резекций печени. Включение в схему инфузионной терапии раствора ремаксола представляется целесообразным. Компоненты ремаксола способствуют быстрому регрессу лабораторных проявлений печеночной дисфункции, восстановлению баланса окислительно-антиокислительных процессов и сокращению сроков послеоперационной реабилитации.

Проведенное исследование показало, что патогенетически обоснованная инфузионная терапия растворами ремаксол и адеметионин способствует

коррекции дисфункции печени. При сравнительном анализе показателей интенсивности цитолитического и холестатического синдромов, белоксинтетической функции печени, пигментного обмена, состояния про- и антиоксидантной систем и уровня эндогенной интоксикации оптимальные значения, наиболее близкие к исходным, были получены в группе пациентов, получавших ремаксол.

На основании полученных результатов следует признать целесообразным включение инфузионного гепатопротектора ремаксол в схему инфузионной терапии онкологических пациентов в периоперационном периоде.

## Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. М.; 2010.
2. Adam R., Pascal G., Azoulay D. et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann. Surg.* 2003; 238: 871-83.
3. Bengtsson G., Carlsson G., Hafstro M.L., Jonsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am. J. Surg.* 1981; 141:586-9.
4. Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsh M.A., Mowat F.S. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin. Epidemiol.* 2012; 4: 283-301.
5. Gallagher D.J., Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology.* 2010; 78 (3-4): 237-248.
6. Simmonds PC, Primrose J.N., Colquitt J.L. et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 982-99.
7. Blumgart L.H. *Surgery of the Liver and Biliary Tract.* New York: Churchill Livingstone; 2006.
8. Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Alent'ev S.A., Kashkin D.P., Slobodyanik A.V. Extensive resection in the treatment of malignant liver tumors. *Sovremennye tekhnologii meditsine.* 2010; 1: 34-5 (in Russian).
9. Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В., Береснев В.А., Донскова Ю.С. и др. Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии. Проблема выбора. *Анестезиология и реаниматология.* 2006; 4: 12-6.
10. Овезов А.М. Анестезиологическое обеспечение резекций печени. *Альманах анестезиологии и реаниматологии.* 2005; 5: 34-5.
11. Осипова Н.А., Хороненко В.Э., Шеметова М.М. Анестезиологическое обеспечение гериатрических пациентов с сопутствующими сердечнососудистыми заболеваниями в онкохирургии. Севофлуран как компонент мультимодальной общей анестезии. *Клиническая геронтология.* № 4-5: 39-50.
12. Maartje A., Steven W.M., Cornells H.C. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008; 26 (8): 767-80.
13. Хазанов Б.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009;34: 61-4.
14. De Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41: 328-32.
15. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Александрова Л.Н., Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Якубовская Р.И. Оценка детоксицирующего действия препарата "Ремаксол" на модели токсикоза, индуцированного цисплатином. *Экспериментальная фармакология.* 2011; 74 (3): 26-31.
16. Суханов Д.С., Виноградова Т.Н., Заболотных Н.В., Коваленко А.Л., Васильева С.Н., Романцов М.Г. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксолола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (Экспериментальное исследование). *Антибиотики и химиотерапия.* 2011; 56 (1-2): 12-16.
17. Яковлев А.Ю., Семенов В.Б., Емельянов Н.В., Мокрое К.В., Зубеев Н.С., Акуленко С.В., Зареченкова Н.В. Инфузионная коррекция желчеоттока и эндотоксикоза у больных с механической желтухой. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2011; 170(3): 23-6.
18. Ковальчук Л.В., Ованесян Э.Р., Горский В.А., Леоненко И.В., Хорева М.В., Агапов М.А. и др. Цитокинтагонистическая терапия в комплексном лечении деструктивного панкреатита: возможности и перспективы. *Consilium Medicum. Хирургия.* 2011; 1:43-6.
19. Толпинец А.В., Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Эделева Н.В., Петрова В.В., Кудрявцев С.Б., Панкратова М.А. Периоперационное ведение онкологического больного с расширенной гемигепатэктомией, осложнившейся сверхмассивной кровопотерей (клинический случай). *Анестезиология и реаниматология.* 2012;5:47-50.
20. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; 60 (8): 646-9.
21. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann. Surg.* 2006; 243: 373-9.
22. Подымова С.Д. *Болезни печени. Руководство для врачей.* 4-е изд. М.: Медицина; 2006.
23. Эделева Н.В., Сергеева Т.В., Немцова Е.Р., Осипова Н.А. Антиоксиданты церулоплазмин и лактоферрин в профилактике и лечении послеоперационных осложнений у онкологических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 5: 61-4. Received. Поступила 20.05.14

# 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; нікотинаміду – 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 білірубіну і його фракцій, покращує екскрецію прямого білірубіну 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-метилнікотинаміду, 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,  $T_{max}=15,0\pm 00,0$  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 нітроглицерином, 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 свербіжу, 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