

¹ ФГБОУ ВПО "Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева",
г. Саранск

**Сравнительная эффективность
гепатотропной активности
ремаксолола и эссенциале Н
при хронических вирусных гепатитах**

В. Ф. Павелкина, Н. П. Амплеева¹

Источник:

*журнал «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ»
ТОМ 77, 2014, №12, С. 17-21*

Изучена гепатотропная активность ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) В и С: 45 больных получали препарат ремаксол (внутривенно капельно, 400 мл в сутки, 10 дней), 45 пациентов - эссенциале Н (внутривенно струйно, 5 мл в сутки, 10 дней). Эффективность препаратов оценивали по клинической симптоматике, активности АлАТ и АсАТ, уровню билирубина, щелочной фосфатазы, молекул средней массы (МСМ), общей и эффективной концентрации альбумина (ЭКА). Ремаксол при ХВГ оказывал гепатотропный эффект, сравнимый с эссенциале Н, но более эффективно купировал астеновегетативный, диспепсический, холе статический и интоксикационный синдром, что подтверждалось достоверно низкими значениями МСМ и высокими показателями ЭКА. Включение ремаксола в лечение больных ХВГ следует считать патогенетически обоснованным, клинически оправданным и перспективным.

Введение

Терапия хронических вирусных гепатитов (ХВГ) постоянно совершенствуется, предлагаются новые лекарственные препараты и их комбинации. Многие гепатотропные средства, применяемые в клинической практике, оказались малоэффективными [1].

При ХВГ развивается тканевая гипоксия, способствующая развитию цитолиза и некробиоза гепатоцитов, а также синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) [12, 14]. При этом происходит накопление среднемолекулярных пептидов в высоких концентрациях, продуктов естественного обмена и перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижение эффективной концентрации альбумина. Чрезмерная активность ПОЛ клеточных мембран является универсальным механизмом повреждения и гибели гепатоцитов [2, 12, 14].

При ХВГ патогенетически обоснованным является назначение лекарственных препаратов, обладающих многокомпонентным действием, в том числе антиоксидантным, дезинтоксикационным, мембранопротекторным. Данные свойства выявлены у препаратов, созданных на основе янтарной кислоты, которые обладают широким спектром фармакологического действия [3, 4, 6, 9].

В основе большинства внутриклеточных патологических процессов лежит митохондриальная дисфункция. Оптимальная коррекция митохондриальной дисфункции возможна введением экзогенного сукцината, который способствует нормализации аэробного окисления в митохондриях, устраняет разобщение окислительного фосфорилирования и угнетение микросомальных процессов [11].

Согласно современным представлениям о патогенетической метаболической терапии вирусных гепатитов, кроме янтарной кислоты в состав комбинированных средств целесообразно включать предшественники макроэргов, незаменимые аминокислоты и соединения, корригирующие окислительно-восстановительные процессы. В полной мере этим требованиям отвечает лекарственный препарат ремаксол [7].

Ремаксол, в состав которого входят такие активные компоненты как янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин, а также электролиты (натрия, магния и калия хлорид) и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин, обладает дезинтоксикационным, антиоксидантным и антигипоксантным действием [9, 13, 14]. Он доказал свою гепатопротекторную активность в доклинических и клинических исследованиях [4, 7, 8, 10, 13, 14]. Входящий в его состав метионин, превращается в организме в адеметионин под действием метионаденозилтрансферазы. Адеметионин участвует в

биологических реакциях трансметиличирования, обеспечивающих текучесть и поляризацию мембран за счет увеличения содержания фосфолипидов, и в реакциях транссульфатирования, восстанавливающих пул эндогенного глутатиона [5, 15].

Имеется многолетний клинический опыт и многочисленные научные исследования по использованию эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) в качестве гепатотропных средств. Основным активным веществом препарата эссенциале Н является смесь фосфолипидов, выделяемая из соевых бобов и в основном представленная фосфатидилхолином (ФХ). Механизм действия ФХ восстановление структуры мембран клеток печени, которые примерно на 75 % (мембраны митохондрий на 92 %) состоят из ФХ. Он поддерживает нормальную текучесть и репарацию мембран, действует как антиоксидант, защищает митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляет синтез коллагена [5].

В состав гепатопротекторов могут входить другие вещества, влияющие на эффективность и механизм их фармакологического действия, как это представлено в ремаксоле. С научной и практической точки зрения важна сравнительная оценка гепатотропных свойств препаратов, позволяющая обозначить преимущества применения каждого из них.

Целью исследования явилось сравнительное изучение эффективности гепатотропного действия ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах с цитолитическим синдромом.

Методы исследования

Обследовано 90 пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С в возрасте от 21 до 60 лет, средний возраст в основной группе – $46,71 \pm 1,38$, в группе сравнения – $47,31 \pm 1,53$ лет. Минимальная биохимическая активность в основной группе отмечена у 23 (51,11 %) пациентов, в группе сравнения – 24 (53,33 %), умеренно выраженная биохимическая активность была у 22 (48,89 %) и у 21 (46,67 %) больного соответственно.

Критериями включения в исследование служили: возраст 18-60 лет, подтвержденный диагноз ХВГ В или С с цитолитическим синдромом (с минимальной и умеренной активностью), добровольное подписание информированного согласия, отсутствие тяжелой соматической патологии. Критериями исключения из исследования служили: нормальный уровень трансаминаз, цирроз печени, противовирусная терапия в анамнезе или на момент осмотра, беременность, ВИЧ-инфекция, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное, пострегистрационное, контрольно-сравнительное. Больные рандомизированы с использованием метода "конвертов" на 2 группы. Основная группа (45 больных) получала препарат ремаксол (НТФФ "ПОЛИСАН", Россия). Он вводился внутривенно капельно со скоростью 40-60 кап/мин в суточной дозе 400 мл в течение 10 дней ежедневно. Группой сравнения были пациенты (45 человек), получавшие в комплексной терапии эссенциале Н (Санофри-Авентис С. А., Испания), который вводился внутривенно струйно в суточной дозе 5 мл в течение 10 дней ежедневно. Препараты вводили на фоне базисной терапии (поливитамины, спазмолитики, ферменты). Существенных различий по клиническому течению, степени активности гепатита до начала лечения между группами не было.

В исследуемых группах преобладали мужчины – 24 пациента (53,3 %) в основной группе и 25 больных (55,6 %) в группе сравнения. Преобладающим диагнозом был ХВГ С – 40 пациентов в основной группе (88,9 %) и 38 больных в группе сравнения (84,4 %). Чаще встречался генотип 1в – 30 (66,7 %) и 32 пациента (71,1 %) в основной и группе сравнения соответственно. Генотип 2 и 3 встречались значительно реже – в основной группе у 15 больных (33,3 %) и в группе сравнения у 13 пациентов (28,9 %). ХВГ В диагностирован у 5 (11,1 %) и 7 пациентов (15,6 %) соответственно.

Основными критериями эффективности препаратов явились клиническая симптоматика, активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), уровень билирубина, щелочной фосфатазы, которые определяли на автоматическом биохимическом анализаторе А25, Biosistem (Испания, 2011 г.). Дополнительными критериями эффективности препаратов явились показатели интоксикационного синдрома – уровень молекул средней массы в плазме крови при длинах волн 254 и 280 нм (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀), определяемых спектрофотометрически; общая и эффективная концентрация альбумина (ОКА и ЭКА), исследуемые флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 (Научно-исследовательский методический внедренческий центр ГМЦ "Зонд", Россия) с помощью набора реактивов "Зонд – альбумин" [2].

Для исключения цирроза печени проводили ультразвуковое исследование на аппарате SonoScape S-20 (Китай, 2012 г.) и эластометрию с помощью аппарата FibroScan 502 (Франция, 2012 г.). В основной группе у 21 пациента зарегистрированы показатели плотности печени, соответствующие стадиям фиброза F₀, у 14 – F₁, у 7 – F₂, у 3 – F₃ по шкале METAVIR. В группе сравнения стадии фиброза F₀, F₁, F₂ и F₃ по шкале METAVIR установлены у 23, 14, 6 и 2 пациентов соответственно.

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней арифметиче-

ской (m), критерия Стьюдента (t). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При осмотре пациентов в день поступления в стационар, общая слабость, быстрая утомляемость в основной группе и группе сравнения наблюдались у всех 90 больных (100 %). Снижение аппетита выявлено у 45 и 43 пациентов (100 и 95,6 % соответственно), тошнота – в 13 и 10 случаях (28,9 и 22,2 %), сухость во рту – у 11 и 12 больных (24,4 и 26,7%), тяжесть и/или боль в правом подреберье – у 40 и 42 пациентов (88,9 и 93,3 %). Данные объективного обследования были скудными, желтуха (иктеричность кожи и/или склер) наблюдалась в 8 и 10 случаях (17,8 и 22,2 %), гепатомегалия – у всех 90 больных (100 %).

В группе больных, получавших ремаксол, астеновегетативный и диспепсический синдромы исчезали значительно раньше, по сравнению с пациентами, получавшими эссенциале Н ($p < 0,05$). В продолжительности таких симптомов, как тяжесть и/или боль в правом подреберье, желтуха и гепатомегалия, значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1).

Анализируя результаты лечения, следует отметить, что длительность общей слабости, быстрой утомляемости была достоверно короче в основной группе. Улучшение аппетита в основной группе наблюдалось у 95,6 % пациентов (у 43 больных из 45), в группе сравнения – у 93 % (у 40 больных из 43). Длительность тошноты у больных, получавших ремаксол, снижалась в 76,9 % случаев (у 10 больных из 13), на фоне введения эссенциале Н в 50 % (у 5 больных из 10). Продолжительность сухости во рту укорачивалась в основной группе на 100 % (у 11 больных из 11), в группе сравнения – на 75 % (у 9 больных из 12). Длительность тяжести и/или боль в правом подреберье снижалась в основной группе в 95 % случаев (у 38 больных из 40), в группе сравнения – в 92,9 % случаев (у 39 больных из 42). Длительность желтухи при применении ремаксолола снижалась на 87,5 % (у 7 больных из 8), на фоне введения эссенциале Н на 80 % (у 8 больных из 10). В обеих группах наблюдалось уменьшение размеров печени у всех 90 больных (100 %), но часто гепатомегалия сохранялась при выписке пациентов из стационара (в 25 и 33 случаях – 55,6 и 73,3 % соответственно в основной и группе сравнения).

Таблица 1. Длительность основных клинических симптомов при вирусных гепатитах на фоне различных методов терапии (сутки, $M \pm m$)

Симптомы	Основная группа (n = 45) ремаксол	Группа сравнения (n = 45) эссенциале Н	p
Общая слабость, быстрая утомляемость	5,10 ± 0,60*	7,20 ± 0,70	< 0,05
Снижение аппетита	3,20 ± 0,70*	5,50 ± 0,80	<0,05
Тошнота	2,10 ± 0,40*	3,30 ± 0,30	<0,05
Сухость во рту	6,30 ± 0,60*	8,00 ± 0,50	<0,05
Тяжесть и/или боль в правом подреберье	7,40 ± 0,50	9,00 ± 0,70	>0,05
Желтуха	13,50 ± 0,70	14,80 ± 0,90	>0,05
Гепатомегалия	15,80 ± 0,80	16,40 ± 0,60	>0,05

Примечание:

p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения;

* – достоверные различия.

Оценка гепатотропного действия препаратов проводилась по динамике активности аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ – в крови. До начала лечения у большинства больных ХВГ регистрировалась умеренно выраженная активность с уровнем аминотрансфераз от 60 до 240 ед/л. После окончания терапии нами установлено, что в обеих группах активность ферментов достоверно снижалась ($p_1 < 0,05$), т.е. гепатотропная активность исследуемых препаратов была сопоставимой (табл. 2). В основной группе после терапии АлАТ снижалась на 19,4 % (66,67 %, у 30 больных из 45), в группе сравнения – на 21,9 % (62,22 % случаях, у 28 больных из 45), АсАТ – на 15,2 % (64,44 % случаях, у 29 больных из 45) и 11,9 % (в 53,33 % случаях, у 24 больных из 45) соответственно.

При оценке пигментного обмена до начала терапии Гипербилирубинемия у наблюдаемых больных определялась в 20 и 21 случаях (44,4 % и 46,7 % в основной группе и группе сравнения соответственно). После окончания терапии у пациентов, получавших ремаксол, показатели как общего билирубина, так и его фракций снижались по отношению к исходным показателям ($p_1 < 0,05$) (табл. 2). Включение в комплексную терапию ремаксоло приводило к снижению общего билирубина на 26 % (в 71,11 % случаях, у 32 больных из 45), прямого билирубина – на 47,9 % (в 51,11 % случаях, у 23 больных из 45), непрямого билирубина – на 22,1 % (в 71,11 % случаях, у 32 больных из 45). В группе, получавшей эссенциале Н, уровень билирубина не снижался ($p_2 > 0,05$). Применение эссенциале Н способствовало уменьшению общего билирубина в 55,56 % (у 25 больных из 45), прямого билирубина – в 42,22 % (у 19 больных из 45), непрямого билирубина – в 55,56 % (у 25 больных из 45). Таким образом, ремаксол по сравнению с эссенциале Н способствовал уменьшению выраженности холестатического синдрома. Гепатотропное и антихолестатическое действие ремаксоло показано и в других работах [7, 8, 14].

При изучении показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) до начала терапии установлено, что у 11 пациентов (24,4 %) основной группы и у 14 больных (31,1 %) группы сравнения они превышали верхнюю границу нормы. После окончания терапии в обеих группах уровень ЩФ снижался по отношению к исходным показателям ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$) (табл. 2). В основной группе после лечения ЩФ снижалась в 75,56 % (у 34 больных из 45), в группе сравнения – в 71,11 % (у 32 больных из 45).

Дополнительными критериями эффективности препаратов явилось изучение их дезинтоксикационного эффекта по уровню МСМ, ОКА и ЭКА. До начала терапии в обеих группах МСМ₂₅₄, были повышены (здоровые – $(0,218 \pm 0,005)$ у.е.), после лечения их уровень снижался по отношению к исходным показателям ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$) (табл. 3). При этом титр МСМ₂₈₀ также был высоким (здоровые – $(0,255 \pm 0,004)$ у.е.). В группе пациентов, получавших ремаксол, уровень МСМ₂₈₀ снижался по сравнению с данными при поступлении пациентов в стационар ($p_1 < 0,05$), а в группе, получавшей эссенциале Н, титр МСМ₂₈₀ не изменялся ($p_2 > 0,05$) (табл. 3). Это свидетельствует о дезинтоксикационном эффекте ремаксоло и подтверждает выявленные ранее рядом авторов его дезинтоксикационные свойства [9, 13, 14].

Ремаксол снижал содержание среднемолекулярных пептидов – МСМ₂₅₄ на 27,9 % в крови пациентов основной группы в 100 % случаев, в группе сравнения – на 9 % (в 68,9 % случаях, у 31 больного из 45), МСМ₂₈₀ – на 17,6 % (в 84,4 % случаях, у 38 пациентов из 45) и 5,4 % (в 77,8 % случаях, у 35 больных из 45) соответственно. Динамика МСМ дает дополнительную информацию о развитии синдрома ЭИ при ХВГ и свидетельствует о его выраженности и длительности,

что согласуется с данными других авторов [14]. Это указывает на активацию катаболических процессов и сохранение ЭИ после применения эссенциале Н.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей на фоне различных методов терапии ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 45)		Группа сравнения (n = 45)		p1	p2
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
АлАТ, ед/л	112,47±8,00	90,68±6,90*	111,69±8,90	87,24±7,80*	< 0,05	< 0,05
АсАТ, ед/л	85,67±4,90	72,65±4,00*	81,84±3,60	72,12±3,20*	< 0,05	< 0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	26,20±3,30	19,04±1,59*	24,92±1,92	20,63±1,37	< 0,05	> 0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	12,18±2,19	6,35±1,74*	14,25±2,68	8,81±1,37	< 0,05	> 0,05
Непрямой билирубин, мкмоль/л	19,00±1,50	14,80±1,09*	17,95±1,23	16,33 ±0,99	< 0,05	> 0,05
Щелочная фосфатаза, ед/л	101,86±9,1	78,16±6,77	102,83±8,94	79,15±4,12	< 0,05	< 0,05

Примечание:

p1 – достоверность различий между показателями до и после лечения в основной группе;

p2 – достоверность различий между показателями до и после лечения в группе сравнения;

* – достоверные различия.

Таблица 3. Динамика показателей эндогенной интоксикации на фоне различных методов терапии ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 45) Ремаксол		Группа сравнения (n = 45) Эссенциале Н		p1	p2
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
МСМ ₂₅₄	0,315±0,007	0,227±0,004*	0,312±0,007	0,284 ±0,006*	< 0,001	<0,01
МСМ ₂₈₀	0,313±0,007	0,258±0,003*	0,313±0,007	0,296±0,006	< 0,001	> 0,05
ОКА, г/л	43,49±0,83	44,00±0,40	43,67±1,04	43,16±1,14	> 0,05	> 0,05
ЭКА, г/л	38,96±1,01	42,18±0,304*	38,84±1,01	39,58±1,09	< 0,01	> 0,05

Примечание:

p1 – достоверность различий между показателями до и после лечения в основной группе;

p2 – достоверность различий между показателями до и после лечения в группе сравнения;

* – достоверные различия.

Определение содержания МСМ отражает уровень токсемии, а не сам процесс ЭИ, а альбуминовые тесты помогают исследовать процесс накопления и связывания токсинов [2]. Уровень ОКА в крови пациентов обеих групп не изменялся в процессе лечения по отношению к исходным показателям (табл. 3). Значение ОКА повышалось в основной группе в 42,2 % (у 19 больных из 45), в группе сравнения – в 28,9 % (у 13 больных из 45).

Транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в плазме крови, сколько от его структурных характеристик (т.е. способности связывать токсины), определяемых по ЭКА, которая отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами центров связывания альбумина [2]. ЭКА до начала терапии в обеих группах была сниженной, что согласуется с результатами других работ [12]. После лечения ремаксолом наблюдался рост ЭКА на 8,3 % по отношению к исходным показателям ($p1 < 0,01$), что свидетельствует о повышении детоксикационной способности альбумина. В группе больных, получавшей эссенциале Н, ЭКА не изменялась ($p2 > 0,05$) (табл. 3). Индивидуальный анализ показал, что включение в комплексную терапию ремаксола

приводило к повышению ЭКА в 82,22 % случаев (у 37 больных из 45), тогда как применение эссенциале Н в 46,67 % случаев (у 21 больного из 45).

При проведении сравнительного анализа эффективности препаратов установлено, что ремаксол оказывал более выраженное дезинтоксикационное действие по сравнению с эссенциале Н, что подтверждалось достоверно низкими значениями МСМ и высокими показателями ЭКА в этой группе больных.

Таким образом, ремаксол в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов оказывает гепатотропный эффект, сравнимый с эссенциале Н, но более эффективно по сравнению с последним купирует астеновегетативный, диспепсический, холестатический и интоксикационный синдромы.

Выводы

1. Включение препарата ремаксол в комплексную терапию больных хроническими вирусными гепатитами В и С с цитолитическим синдромом способствует сокращению длительности ведущих клинических синдромов болезни – астеновегетативного и диспепсического по сравнению с пациентами, получавшими эссенциале Н.
2. Комбинированный метаболический препарат ремаксол в терапии хронических вирусных гепатитов В и С с цитолитическим синдромом минимальной и умеренной активности оказывает гепатотропный эффект, сравнимый с эссенциале Н. Ремаксол, в отличие от эссенциале Н, способствует уменьшению выраженности биохимических проявлений холестатического синдрома, что проявляется снижением общего билирубина и его фракций.
3. Применение ремаксол в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов В и С с цитолитическим синдромом оказывает более выраженное дезинтоксикационное действие, по сравнению с эссенциале Н, что подтверждается уменьшением уровня молекул средней массы и повышением эффективной концентрации альбумина в плазме крови.

Литература

1. Р.З. Альмяшева, Л.В. Архипова, Н.П. Амплеева и др., Мед. альманах, № 3, 88 - 90 (2012).
2. Ю.А. Грызунов, Г.Е. Добрецов (ред.), Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 2, ГЭОТАР, Москва (1998).
3. В.А. Заплутанов, М.Г. Романцов, Е.О. Тихонова и др., Антибиот. и химиотер., № 9 - 10, 17-24 (2012).
4. А.Л. Коваленко, Д.С. Суханов, М.Г. Романцов, Фармац. пром., № 4, 58-61 (2010).
5. И.Г. Никитин, Фарматека, № 13, 14 - 18 (2007).
6. В.Ф. Павелкина, Р.З. Альмяшева, Ю.Г. Ускова, Клин. мед., № 12, 60-64 (2012)
7. М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева, Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов, СПб (2010).
8. Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева, Д.С. Суханов, Клин. мед., № 1, 1-4 (2010).
9. В.В. Стельмах, В. Г. Радченко, В. К. Козлов, Тер. архив, № 2, 67-71 (2011).
10. Д.С. Суханов, Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных и др., Антибиот, и химиотер., № 56, 1-2 (2011).
11. В.А. Хазанов, Эксперим. и клин, фармакол., № 34, 61 - 64 (2009).
12. Н.И. Хохлова, Автореф. дис. д-ра мед. наук, Новосибирск (2012).
13. В.В. Шилов, И.А. Шикалова, С.А. Васильев и др., Ж. неврол. и психиатр., № 1, 45 - 48 (2012).
14. А.А. Шульдяков, В.Н. Речник, Л.А. Соболева и др., Эпидемиол. и инфекц. болезни, № 3, 18 - 21 (2009).
15. D. Santini, V. Vincenzi, C. Massaceisi, et al., Anticancer Res, № 23, 5173-5179 (2003).