Оценка эффективности применения ремаксола у больных циррозом печени

М.Ф. ЗАРИВЧАЦКИЙ, Е.Д. КАМЕНСКИХ, И.Н. МУГАТАРОВ

The effecacy of remaxol in patients with liver cirrhosis

M.F. ZARIVTCHATSKIY, E.D. KAMENSKIKH, I.N. MUGATAROV

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

Ключевые слова: ремаксол, цирроз печени.

Key words: remaxol, liver cirrhosis.

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 антигипоксантным и антиоксидантным свойствами. К таким препаратам относят сукцинатсодержащий антиоксидант/антигипоксант 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 обусловливает 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 периоперационного 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 периоперационную терапию которых был включен ле-

© Коллектив авторов, 2013

e-mail: kamenskikhed@rambler.ru

карственный препарат ремаксол; 2-я (сравнения) — 20 больных циррозом печени с угрозой развития кровотечения из ВРВП, в комплексную периоперационную 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±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 мин[1]. «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 фосфотазы (ЩФ). Всем пациентам 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 β-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 [P_{25}, P_{75}]. 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 2×2 — 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 χ^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

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

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

Таблица 2. **Динамика биохимических показателей крови в основной группе и в группе сравнения (Me[P_{25}, P_{75}])**

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]
p_1			<0,001		<0,001
p_2					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]
p_1			0,009		0,099
p_2					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]
p_1			<0,001		<0,001
p_2					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]
p_1			<0,001		<0,001
p_2					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]
p_1			<0,001		<0,001
p_2					<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]
p_1			<0,001		<0,001
p_2					0,279

Примечание. p_1 — достоверность различий соответствующих показателей до и после лечения (критерий Вилкоксона); p_2 — достоверность различий соответствующих показателей в основной группе и группе сравнения (U-критерий Манна—Уитни).

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**).

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±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).

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 фармакоэкономическом 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 сукцинатсодержащими 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.