

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА РЕМАКСОЛ В ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

И. Е. Гридчик¹, А. В. Курдюков², А. И. Матвеев²

Изучена эффективность включения препарата ремаксол в схему лечения больных с декомпенсированными циррозами печени алкогольной этиологии. Проанализированы результаты лечения 29 пациентов с циррозом печени, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с ухудшением состояния, обусловленным нарастающими явлениями полиорганной недостаточности. Все пациенты получали в зависимости от общего состояния комплексную терапию, кроме того 12 пациентов (основная группа) получали ремаксол в течение 3 – 9 дней по 400 – 800 мл со скоростью 3 мл/мин, 17 больных (контрольная группа) – эссенциале по 5 мл в разведении на 20 мл крови больного внутривенно струйно 1 раз в сутки. Включение в схемы терапии препарата ремаксол повышает эффективность лечения, что проявляется в уменьшении выраженности печеночной недостаточности (переход из класса С в В по шкале Child-Pugh), системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) с достоверным снижением показателя в 2 раза до $(6,1 \pm 1,7)$ балла ($p \leq 0,05$), купировании явлений пневмонии к концу лечения в ОРИТ у 57,2 % больных и сокращением длительности искусственной вентиляции легких до $(4,2 \pm 0,7)$ дней ($p \leq 0,05$). Благодаря проводимому лечению, состояние всех пациентов из декомпенсированного было улучшено до субкомпенсированного, что позволило перевести больных из отделения интенсивной терапии в общесоматическое отделение в более короткие сроки: пациентов, получавших ремаксол, – в среднем через $(7,5 \pm 1,2)$ койко/дня, пациентов контрольной группы – через $(9,4 \pm 1,4)$ койко/дня ($p < 0,05$). По показателю прогноза и летальности (по шкале SAPS II) состояние пациентов оценивалось как тяжелое с неблагоприятным прогнозом течения цирротического процесса, однако у пациентов, получавших в схеме лечения ремаксол, после лечения была выявлена его положительная динамика – снижение в 1,5 раза ($p \leq 0,05$). Полученные данные клинико-лабораторной эффективности, наряду с данными о хорошей переносимости препарата, позволяют рекомендовать включение ремаксола в схемы лечения пациентов с острым и хроническим поражением печени.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени; ремаксол; гепатопротекторы.

ВВЕДЕНИЕ

В докладе ВОЗ “Глобальная стратегия сокращения вредного употребления алкоголя” (2014) указано, что от употребления алкоголя ежегодно умирают 3,3 млн человек (или 5,9 % от всех смертей). Ежегодно от алкогольного цирроза печени в мире умирает 20 млн человек [7].

В России, согласно данным официальной статистики, число больных, злоупотребляющих алкоголем, превышает 2,7 млн человек. По мнению экспертов, реальное число больных может превышать данные официальной статистики в 5 раз, достигая показателя в 13,5 млн человек. Важной экономической составляю-

щей является злоупотребление алкоголем среди лиц трудоспособного возраста – около 2 % мужчин и 1 % женщин в возрасте от 18 до 60 лет страдают алкоголизмом. Около 1 млн человек в России страдают алкогольным циррозом. Ежегодно от алкогольной болезни печени умирают около 14 тыс человек, что превышает смертность от многих форм рака, таких как рак молочной железы, толстой кишки, предстательной железы [1].

Алкогольный цирроз печени – это хроническое заболевание, в основе которого лежит токсическое поражение гепатоцитов, вызванное увеличением содержания этанола в крови, с последующей их гибелью, которое развивается вследствие длительного употребления алкоголя (более 10 – 15 лет) в больших дозах, которые при пересчете на этанол составляют у женщин 20 г и более в день, у мужчин – 40 – 60 г и более в день. Ведущими механизмами алкогольного повреждения печени являются нарушение мембран печеночных клеток со снижением в них фосфатидилхолина, уменьше-

¹ ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования” МЗ РФ, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

² ГБУЗ Городская клиническая больница № 68 ДЗМ, Россия, 109263, Москва, ул. Шкулева, д. 4.

ние продукции энергии и обеспечения клетки кислородом, метаболические и иммунные нарушения, активация процессов фиброгенеза и коллагеногенеза, а также стимуляция канцерогенеза [5].

Лечение алкогольного цирроза печени – комплексное и включает, помимо прочего, прием препаратов из группы гепатопротекторов, однако их эффективность оказывается не всегда достаточной, что заставляет искать новые фармакологические способы решения столь важной проблемы. В связи с этим интерес представляет изучение использования в лечении пациентов с циррозом печени препарата ремаксол (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург), содержащего в своем составе активные компоненты – янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, метионин, а также электролиты – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин. Активность компонентов, входящих в состав препарата, доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. 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 [2 – 4].

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности включения препарата ремаксол в схему лечения больных циррозами печени.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ эффективности терапии 29 пациентов с циррозом печени, диагностированным до поступления в стационар, находившихся на лечении в ОРИТ ГБУЗ Городская клиническая больница № 68 ДЗМ в связи с ухудшением состояния, обусловленным нарастающими явлениями полиорганной недостаточности, из них 16 мужчин со средним возрастом ($51 \pm 2,1$) лет и 13 женщин, средний возраст которых составил ($47 \pm 1,7$) лет.

Пациенты были разделены на 2 группы: основную – 12 больных, средний возраст которых составил

($44,2 \pm 1,7$) лет, и контрольную – 17 больных со средним возрастом ($46,3 \pm 1,5$) лет.

У 14 (48,3 %) пациентов преобладали неврологические расстройства (полинейропатии и печеночная кома), у 7 (24,1 %) пациентов – явления сердечно-сосудистой недостаточности (гипотензия, нарушения ритма, одышка, боли в области сердца) и у 8 (27,6 %) пациентов отмечалась смешанная картина с преобладанием делириозных расстройств сознания. При поступлении у 19 пациентов (7 (58,3 %) больных основной группы и 12 (70,6 %) – контрольной) были выявлены признаки гипостатической пневмонии, в связи с чем им была проведена продленная ИВЛ.

Все пациенты, в зависимости от общего состояния, получали стандартную терапию: глюкокортикостероиды (дексаметазон по 4 мг внутривенно 1 раз в сутки), энтеросорбенты (энтеросгель по 1 столовой ложке 3 раза в сутки между приемами пищи), ферменты (панзинорм по 20000 ЕД 3 раза в сутки во время еды), препараты, снижающие давление в портальной вене (пропранолол по 1 – 2 таблетки 20 мг 2 раза в сутки), по показаниям – мочегонные препараты, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами в объеме 30 – 50 мл/кг под контролем центрального венозного давления (ЦВД), почасового диуреза электролитного и газового состава крови не менее 3 раз в сутки, заместительную терапию (стимол по 1 пакету (10 мл) 2 – 3 раза в сутки, витамины группы В, альбумин по 100 мл внутривенно (при снижении его количества в крови ниже 30 г/л), эритроцитарную массу (при снижении числа эритроцитов ниже $2 \cdot 10^{12}/л$), тромбоцитарную массу (при выраженной тромбоцитопении или массивных кровотечениях).

Кроме того, пациенты основной группы (12 больных) получали ремаксол в течение 3 – 9 дней по 400 – 800 мл со скоростью 3 мл/мин, контрольной группы (17 больных) – эссенциале по 5 мл в разведении на 20 мл крови больного внутривенно струйно 1 раз в сутки.

Оценка тяжести состояния пациентов проводилась с помощью анализа клинических (частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧД),

Динамика клинико-лабораторных показателей пациентов с циррозом печени в зависимости от схемы лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группы сравнения			
	Основная группа ($n = 12$)		Контрольная группа ($n = 17$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Шкала Child-Pugh, баллы	$10,2 \pm 1,3$ Класс С	$7,1 \pm 0,7^*$ Класс В	$11,1 \pm 1,4$ Класс С	$9,1 \pm 1,6$ Класс С
Шкала SAPS II, баллы	$55,3 \pm 4,2$	$38,3 \pm 0,7^*$	$56,4 \pm 3,1$	$47,2 \pm 2,5$
Шкала SOFA, баллы	$13,2 \pm 2,1$	$6,1 \pm 1,7^*$	$14,3 \pm 0,4$	$8,4 \pm 1,2$
Число дней ИВЛ	$4,2 \pm 0,7$	$6,4 \pm 0,9^*$		
Наличие пневмонии при поступлении /выписке, абс. (%)	7 (58,3%)**	3 (42,8%)	12 (70,5%)**	6 (50,0%)
Число дней в ОРИТ(койко/день)	$7,5 \pm 1,2^*$	$9,4 \pm 1,4^*$		

Примечание: * – достоверность $p \leq 0,05$; ** – от общего числа пациентов в группе.

температура тела, систолическое артериальное давление и др.) и лабораторных данных (диурез и биохимические показатели крови: мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, калий, натрий, альбумин, протромбиновый индекс, гематокрит, оксигенация крови ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) и др.) в динамике наблюдения, но не реже 3 раз в сутки.

Результаты полученных лабораторных и клинико-инструментальных данных были интерпретированы в баллы, которые затем суммировали, и использовались для оценки состояния и прогноза пациентов по шкалам Child-Pugh, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и SAPS II (Simplified Acute Physiological Score) [6].

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена при помощи статистической программы Statistica 8.0 (StatSoft, USA) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных выявил, что, хотя перед началом лечения показатели в обеих группах были достоверно схожими и сопоставимыми, то после проведенной терапии более выраженное улучшение показателей наблюдалось у больных, получивших в схеме лечения ремаксол (таблица).

Так, у пациентов основной группы выраженность печеночной недостаточности (по шкале Child-Pugh) снижалась за счет улучшения биохимических показателей с ($10,2 \pm 1,3$) баллов (класс С) до ($7,1 \pm 0,7$) балла (класс В) ($p \leq 0,05$), в то время как в контрольной группе изменения были менее значительными – с ($11,1 \pm 1,4$) до ($9,1 \pm 1,6$) баллов соответственно – класс С.

При оценке тяжести состояния пациентов в зависимости от выраженности системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (СПОН) по шкале SOFA была отмечена выраженная положительная динамика: в основной группе показатель достоверно снизился в 2 раза и достиг в среднем ($6,1 \pm 1,7$) балла (отсутствие сепсиса) ($p \leq 0,05$), в то время как в контрольной группе снижение было менее значимо и достигло в среднем ($8,4 \pm 1,2$) балла (умеренно выраженные проявления сепсиса). При этом необходимо отметить, что у этих пациентов достичь полного купирования явлений СПОН практически невозможно, также как и полного стихания явлений печеночно-клеточной недостаточности. Достоверных различий в скорости стихания явлений СПОН получено не было, в обеих группах улучшение показателей наступало к 7 – 8 сут лечения.

Купирование явлений пневмонии к концу лечения в ОРИТ отмечено у 4 пациентов (57,2 %); получавших ремаксол, и у 6 больных (50 %) контрольной группы. Выявлены достоверные различия в длительности проведения ИВЛ: в основной группе составила в среднем ($4,2 \pm 0,7$) дня, в то время как в контрольной группе –

($6,4 \pm 0,9$) дней ($p \leq 0,05$). Более подробное обсуждение причин раннего купирования признаков дыхательной недостаточности не входит в рамки данного исследования.

Состояние пациентов обеих групп, благодаря проводимому в ОРИТ лечению, было переведено из декомпенсированного в субкомпенсированное, что позволило перевести больных в общесоматическое отделение. У пациентов, получавших ремаксол, сроки лечения в ОРИТ составили ($7,5 \pm 1,2$) койко/дня, в то время как в контрольной группе они были достоверно больше – ($9,4 \pm 1,4$) койко/дня ($p < 0,05$).

При оценке прогноза состояния пациентов по шкале SAPS II была выявлена также положительная динамика, более выраженная в основной группе – достоверное снижение показателя у пациентов, получивших в схеме терапии ремаксол, в 1,5 раза ($p \leq 0,05$), в то время как в контрольной группе снижение было менее выражено: с ($56,4 \pm 3,1$) до ($47,2 \pm 2,5$) баллов. Необходимо отметить, что, несмотря на положительную тенденцию, полученные данные говорили о тяжелом состоянии больных и неблагоприятном прогнозе течения цирротического процесса.

В ходе лечения было отмечено, что ремаксол хорошо переносился больными, побочных реакций на введение препарата выявлено не было.

Полученные данные по клинико-лабораторной эффективности, наряду с хорошей переносимостью препарата, позволяют рекомендовать включение ремаксола в схемы лечения пациентов с острым и хроническим поражением печени.

ВЫВОДЫ

1. Включение в схемы терапии декомпенсированных циррозов печени в условиях ОРИТ препарата ремаксол повышает эффективность лечения, что проявляется в уменьшении выраженности печеночной недостаточности (переход из класса С в В по шкале Child-Pugh), системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) с достоверным снижением показателя в 2 раза до ($6,1 \pm 1,7$) балла ($p \leq 0,05$), купировании проявлений пневмонии к концу лечения в ОРИТ у 4 пациентов (57,2 %), получавших ремаксол, и у 6 (50 %) – контрольной группы и сокращением сроков ИВЛ: у пациентов основной группы в среднем до ($4,2 \pm 0,7$) дня, в контрольной группе – до ($6,4 \pm 0,9$) дней ($p \leq 0,05$).

2. Благодаря проводимому лечению, состояние всех пациентов из декомпенсированного было улучшено до субкомпенсированного, что позволило перевести больных из ОРИТ в общесоматическое отделение в более короткие сроки: пациентов, получавших ремаксол, – в среднем через ($7,5 \pm 1,2$) койко/дня, пациентов контрольной группы – через ($9,4 \pm 1,4$) койко/дня ($p < 0,05$).

3. Состояние пациентов по показателю прогноза и летальности (по шкале SAPS II) в динамике оценивалось как тяжелое с неблагоприятным прогнозом течения цирротического процесса, однако у пациентов, получивших в схеме лечения ремаксол, после лечения была выявлена его положительная динамика – снижение в 1,5 раза ($p \leq 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Говорин, А. В. Сахаров, *Алкогольная смертность, "Иван Федоров"*, Томск, Чита (2012).
2. А. Л. Коваленко, А. Ю. Петров, Д. С. Суханов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(1), 32 – 35 (2011).
3. Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева, Д. С. Суханов и др., *Клин. мед.*, **88**(1), 62 – 66 (2010).
4. Т. В. Сологуб, Д. С. Суханов, А. В. Петров и др., *Эпидемиол. и инфекц. болезни*, № 1, 61 – 64 (2010).
5. С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики, *Consilium medicum. Гастроэнтерология*, № 1, 27 – 34 (2012).
6. Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррэл, У. С. Мэддрей, *Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения, трансплантация печени*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2010).
7. Global status report on alcohol and health, WHO, Geneva (2014).
8. STATISTICA 8.0. Электронный доступ: <http://www.hr-portal.ru/statistica/gl16/gl16.php>

Поступила 26.10.15

EXPERIENCE IN USE OF HEPATOPROTECTOR REMAXOL FOR TREATING LIVER CIRRHOSIS

I. E. Gridchik¹, A. V. Kurdyakov², and A. I. Matveev²

¹ Russian State Medical Academy of Postgraduate Education, ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 125993 Russia;

² Moscow City Clinical Hospital No. 68, ul. Shkuleva 4, Moscow, 109263 Russia

The objective of the research was to study the effectiveness of including drug remaxol in the scheme of therapy for patients with decompensated cirrhosis of alcoholic etiology. A group of 29 patients with cirrhosis were treated in the ICU due to deterioration caused by growing phenomena of multiple organ failure. All patients received combined therapy depending on the general state. In addition, 12 patients (main group) received remaxol for 3 – 9 days (400 – 800 mL at a rate of 3 mL/min), 17 patients (control group) received essentielle (daily, 5.0 mL/20.0 mL blood of a patient intravenously). The inclusion of remaxol in the scheme of therapy increased the effectiveness of treatment, which was manifested by (i) decreasing severity of liver failure (transition from Class C to B on the Child-Pugh scale), (ii) reducing systemic inflammatory response and multiple organ failure (on the SOFA scale) with reliable half decline to 6.1 ± 1.7 points ($p < 0.05$), (iii) arresting pneumonia by the end of treatment in the ICU in 57.2% of patients and shortening ALV to 4.2 ± 0.7 days ($p < 0.05$). Owing to this treatment, the condition of all patients has been improved from decompensated to subcompensated, which allowed them to be transferred from ICU to therapy department in shorter time: remaxol group, within 7.5 ± 1.2 day; control group, within 9.4 ± 1.4 day ($p = 0.05$). In terms of prognosis and mortality rate (on the SAPS II scale), the state of patients was serious with poor prognosis of cirrhotic process, however, patients treated in the scheme with remaxol showed positive trend with 1.5-fold reduced negative dynamics ($p < 0.05$). The obtained data on clinical and laboratory efficacy along with good drug tolerance allow us to recommend the inclusion of remaxol in the scheme of treatment for patients with acute and chronic liver disease.

Keywords: alcoholic cirrhosis; remaxol; hepatoprotectors.