

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕМАКСОЛА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНИ

А. Е. Карелов, И. В. Пышная, М. В. Митрохина, И. В. Попель,
Л. В. Горохов, Е. Г. Кремзель, Е. В. Наперов, А. А. Николаев¹

Проведено исследование эффективности и безопасности гепатотропного препарата ремаксол у онкологических пациентов с минимальными, субклиническими проявлениями нарушений функции печени в послеоперационном периоде. Показано, что ремаксол способствует нивелированию биохимических показателей печеночной дисфункции: снижению концентрации общего билирубина, уменьшению сывороточной активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы. При этом нежелательных явлений, обусловленных действием препарата, выявлено не было.

Ключевые слова: ремаксол; адеметионин; опухоль; послеоперационная печеночная дисфункция

ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция печени — минимальное, не имеющее клинических проявлений функциональное изменение работы печени, регистрируемое только при проведении биохимического анализа крови, является частым осложнением у онкологических пациентов в послеоперационном периоде [7, 8]. Как правило, этот феномен возникает под действием нескольких групп факторов, инициирующих нарушения метаболизма и апоптоз гепатоцитов: противоопухолевая химиотерапия, лучевая терапия, гепатотоксичность многих препаратов общей анестезии, факторы агрессии оперативного вмешательства, системное влияние злокачественного новообразования.

Недостаточное внимание к вопросам интра- и послеоперационной защиты печени приводит к увеличению длительности послеоперационного периода, ухудшению прогноза заболевания и, в некоторых случаях, к развитию серьезного осложнения — печеночной недостаточности. Основным методом профилактики и терапии дисфункции печени на операционном этапе лечения онкологического заболевания является рациональная инфузионно-трансфузионная терапия с использованием препаратов гепатопротекторного и антиоксидантного действия. Несмотря на доказанную эффективность ряда лекарственных средств, используемых в анестезиологии и реаниматологии (адеметионин, L-орнитин, L-аспартат и др.), поиск новых, патогенетически обоснованных, эффективных современных фармакологических соединений продолжается.

К таким препаратам относятся ремаксол — метаболическое средство с гепатопротекторным действием, в состав которого входят: янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин, N-метилглюкамин, натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид, натрия гидроксид. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказывают эффективность и безопасность ремаксол при заболеваниях печени различного генеза [1 – 4, 6]. Однако, до настоящего времени, исследование применения ремаксол для коррекции субклинических проявлений поражения печени у онкологических пациентов в интра- и послеоперационном периодах не проводилось.

Цель исследования: изучить эффективность ремаксол для профилактики и терапии дисфункции печени в послеоперационном периоде у онкологических пациентов, оперированных по поводу злокачественных опухолей различного гистологического типа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены результаты обследования 60 пациентов обоего пола, которым было проведено хирургическое вмешательство на органах брюшной и/или грудной полостей, забрюшинного пространства и полости малого таза в ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ. Структура заболеваемости и демографическая характеристика пациентов приведены в табл. 1. Основным критерием включения пациентов в исследование являлось отсутствие клинико-лабораторных признаков поражения печени в предоперационный период и увеличение концентрации в крови одного или более биохимических маркеров печеночной дисфункции — общего билирубина (ОБ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратами-

¹ ФГБУ “НИИ онкологии имени Н.Н.Петрова” Минздрава России, 191124, Санкт-Петербург, ул. Красного Текстильщика, 10 – 12.

нотрансферазы (АСТ) — к концу первых суток после оперативного вмешательства. Пациенты с поражением печени инфекционного и неинфекционного генеза, с хроническими заболеваниями крови, дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной и мочевыделительной систем в стадии декомпенсации не были включены в исследование. Работа одобрена локальным этическим комитетом НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова.

Рандомизацию больных на группы производили методом “закрытых конвертов”. Были сформированы две группы.

1. “Ремаксол” ($n = 30$) — пациенты, которым было проведено оперативное вмешательство по поводу злокачественных новообразований и в схему послеоперационного лечения включен ремаксол (ООО НТФФ “Полисан”, Россия). Ремаксол вводили 2 раза в сутки по 400 мл внутривенно, медленно.

2. “Адеметионин” ($n = 30$) — пациенты, которым было проведено оперативное вмешательство по поводу злокачественных новообразований и в схему послеоперационного лечения включен гепатотропный препарат адеметионин (Abbott Inc., США). Адеметионин назначали два раза в сутки по 400 мг лиофилизированного порошка в 5 мл раствора L-лизина внутривенно, медленно. В обеих группах отдельно анализировали показатели мужчин (М) и женщин (F).

Характеристика обследованных групп приведена в табл. 1.

Группа “Адеметионин” рассматривалась в качестве активного контроля терапии ремаксолом, так как плацебоконтролируемое исследование (пассивный контроль) представляется нецелесообразным по клиническим и этическим мотивам ввиду опасности усугубления дисфункции печени и развития печеночной недостаточности без адекватной фармакологической коррекции нарушений функционального состояния гепатоцитов.

Мониторинг состояния пациентов и общеклинический и биохимический анализы крови производили в течение первых 4-х суток от момента окончания оперативного вмешательства. Оценивали частоту развития послеоперационных осложнений, количество форменных элементов крови, концентрацию в крови гемоглобина (Hb), общего белка (Белок), альбумина (Ал) и общего билирубина (ОБ), активность в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Статистическую обработку результатов производили при помощи пакета программ SPSS. Результаты оценки исследуемых показателей представлены в виде $M \pm SD$. Проверку характера распределения в группах осуществляли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Отличия между группами оценивали, применяя t-критерий Стьюдента (нормальное распределение вариант) и критерий Манна-Уитни (распределение, отличное от нормального). Влияние исследуе-

Таблица 1. Характеристика обследованных групп пациентов

Группа	Пол	Количество пациентов	Возраст (лет) (медиана, [95 % доверит. интервал])	Локализация опухоли (количество пациентов)
“Ремаксол” ($n = 30$)	М	14	61,5 [54,0 – 66, 1]	Рак пищевода (3) Рак желудка (3) Рак тонкой кишки (1) Рак толстой кишки (3) Рак поджелудочной железы (1) Рак предстательной железы (1) Рак почки (1) Неорганные забрюшинные опухоли (1)
	F	16	64,1 [59, 8 – 68, 3]	Рак пищевода (1) Рак желудка (2) Рак толстой кишки (8) Рак матки (2) Рак яичника (2) Неходжкинские лимфомы (1)
“Адеметионин” ($n = 30$)	М	16	63,5 [57, 9 – 66,0]	Рак желудка (7) Рак толстой кишки (5) Рак почки (1) Рак мочевого пузыря (1) Неорганные забрюшинные опухоли (2)
	F	14	59,5 [50,9 – 63,1]	Рак желудка (3) Рак толстой кишки (3) Рак поджелудочной железы (2) Рак матки (3) Неорганные забрюшинные опухоли (3)

Таблица 2. Основные биохимические показатели крови у пациентов обследуемых групп при применении ремаксола и адеметионина ($M \pm SD$)

Группа	Пол	Сутки наблюдений	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ, ЕД/л	АСТ, ЕД/л	ЩФ, ЕД/л	ЛДГ, ЕД/л
“Ремаксол” ($n = 30$)	М ($n = 14$)	0	22,9 ± 8,76	86,9 ± 18,89	83,1 ± 19,14	155,2 ± 35,67	246,8 ± 35,55
		1	22,9 ± 8,99	76,2 ± 14,47	88,9 ± 41,78	154,6 ± 35,74	245,5 ± 25,88
		2	19,4 ± 6,45	65,3 ± 15,21	77,9 ± 35,84	142,9 ± 37,06	230,2 ± 27,90
		3	18,3 ± 6,14	56,5 ± 17,77	62,9 ± 14,55	135,9 ± 33,95	219,4 ± 42,23
	F ($n = 16$)	0	24,9 ± 11,32	79,1 ± 25,77	75,3 ± 26,50	128,3 ± 32,55	262,6 ± 51,67
		1	23,6 ± 8,66	84,4 ± 9,78	85,3 ± 15,73	134,3 ± 36,57	270,6 ± 28,31
		2	20,8 ± 7,02	73,8 ± 7,64	67,4 ± 18,04	123,6 ± 30,43	244,9 ± 36,40
		3	17,7 ± 6,53	57,7 ± 12,88	54,3 ± 23,60	104,1 ± 22,16	213,5 ± 44,79
“Адеметионин” ($n = 30$)	М ($n = 16$)	0	27,5 ± 4,65	80,8 ± 10,56	83,1 ± 16,95	140,4 ± 22,32	235,8 ± 30,87
		1	26,4 ± 4,37	76,3 ± 8,74	78,6 ± 13,84	134,5 ± 23,11	226,6 ± 32,68
		2	26,2 ± 4,78	71,8 ± 9,23	74,6 ± 14,49	131,1 ± 22,15	217,9 ± 35,10
		3	24,0 ± 3,62	65,5 ± 9,27	68,9 ± 13,55	127,7 ± 20,86	215,2 ± 35,99
	F ($n = 14$)	0	25,0 ± 7,07	88,9 ± 10,82	88,3 ± 14,10	140,9 ± 21,03	262,4 ± 33,41
		1	23,7 ± 6,41	84,4 ± 11,15	83,0 ± 12,20	136,2 ± 19,14	259,1 ± 32,22
		2	22,7 ± 6,10	82,6 ± 11,60	79,2 ± 11,28	132,6 ± 18,00	252,6 ± 30,09
		3	21,4 ± 5,44	77,4 ± 13,50	73,9 ± 12,61	126,9 ± 17,80	246,1 ± 28,86

мых препаратов на анализируемые показатели внутри групп оценивали, применяя критерий Фридмана, так как распределение вариант внутри зависимых групп отличалось от нормального. Статистически значимым уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов, включенных в исследование, к концу первых суток с момента окончания оперативного вмешательства (0 сутки, исходные показатели) наблюдалась биохимическая картина печеночной дис-

функции. Прежде всего, это проявлялось увеличением в 1,5 – 2 раза содержания в крови обследуемых основных маркеров изучаемого феномена: гипербилирубинемия, повышенная активность ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ и ЩФ. Применение гепатопротекторов ремаксола и адеметионина для коррекции наблюдаемых нарушений функции гепатоцитов и профилактики развития печеночной недостаточности приводило к постепенной нормализации биохимических показателей у пациентов обследованных групп (табл. 2).

Введение ремаксола к концу 4-х суток исследования статистически значимо уменьшает концентрацию ОБ

Таблица 3. Основные гематологические показатели у пациентов обследуемых групп при применении ремаксола и адеметионина ($M \pm SD$)

Группа	Пол	Сутки наблюдений	Эритроциты, * $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, * $10^9/л$	Лейкоциты, * $10^9/л$
“Ремаксол” ($n = 30$)	М ($n = 14$)	0	4,1 ± 0,8	106 ± 22,2	244 ± 42,1	7,7 ± 2,2
		1	3,9 ± 0,6	97 ± 14,2	246 ± 42,2	8,4 ± 2,3
		2	3,9 ± 0,6	102 ± 14,5	239 ± 38,1	8,9 ± 2,3
		3	4,1 ± 0,6	103 ± 14,6	241 ± 38,7	9,0 ± 2,2
	F ($n = 16$)	0	4,3 ± 0,8	113 ± 22,4	263 ± 44,5	6,1 ± 1,8
		1	4,0 ± 0,6	97 ± 17,6	255 ± 39,2	7,0 ± 1,8
		2	4,0 ± 0,5	103 ± 19,4	261 ± 40,5	7,4 ± 1,8
		3	4,1 ± 0,5	104 ± 18,1	263 ± 40,1	7,3 ± 1,6
“Адеметионин” ($n = 30$)	М ($n = 16$)	0	4,1 ± 0,3	109 ± 14,9	220 ± 45,3	7,8 ± 2,8
		1	4,0 ± 0,4	97,7 ± 10,7	218 ± 45,3	8,0 ± 2,5
		2	4,0 ± 0,3	99,7 ± 9,5	221 ± 42,1	8,2 ± 2,3
		3	4,2 ± 0,3	100,8 ± 7,8	220 ± 42,1	8,1 ± 2,2
	F ($n = 14$)	0	4,1 ± 0,5	112 ± 21,0	253 ± 61,7	9,1 ± 3,6
		1	3,8 ± 0,5	97 ± 15,0	248 ± 61,8	9,2 ± 2,9
		2	3,9 ± 0,4	99,8 ± 13,3	246 ± 60,6	9,7 ± 3,0
		3	4,0 ± 0,4	101 ± 14,6	249 ± 58,8	9,8 ± 2,9

в группе “Ремаксол” у мужчин в среднем на 4,6 мкмоль/л ($\chi^2 = 21,826$, $p = 0,003$) и у женщин в среднем на 7,2 мкмоль/л ($\chi^2 = 28,102$, $p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями. При этом к моменту окончания наблюдений уровень ОБ в крови пациентов группы “Ремаксол” снизился до нормальных значений, принятых в исследовательской лаборатории (1 – 20,5 мкмоль/л). Коррекция печеночной дисфункции адеметионином также способствовала снижению концентрации ОБ в крови у мужчин (в среднем на 3,5 мкмоль/л, $\chi^2 = 30,308$, $p = 0,020$) и у женщин (в среднем на 3,6 мкмоль/л, $\chi^2 = 22,717$, $p = 0,017$) группы “Адеметионин” на 4-е сутки от момента проведения операции. Однако даже к окончанию периода наблюдений в группе “Адеметионин” среднее содержание билирубина в крови пациентов превышало норму (табл. 2).

Уменьшение концентрации билирубина у пациентов обеих групп на фоне применения исследуемых гепатопротекторов можно объяснить нормализацией общего метаболизма гепатоцитов, снижением активности процессов перекисного окисления липидов и усилением экскреции билирубина в желчь.

Анализ сывороточной активности ферментов АЛТ и АСТ (основные маркеры синдрома цитолиза при повреждении печени) при проведении терапии ремаксолом и адеметионином онкологическим пациентам в послеоперационный период показал, что оба препарата статистически значимо уменьшают величину изучаемых показателей дисфункции печени. Показано, что применение ремаксолом в большей степени уменьшает активность АЛТ и АСТ в крови обследуемых пациентов, чем применение адеметионина. Так, снижение активности АЛТ за период наблюдений у мужчин группы “Ремаксол” составило в среднем 30,3 ЕД/л ($\chi^2 = 39,561$, $p < 0,001$) и у женщин — в среднем 21,4 ЕД ($\chi^2 = 24,561$, $p < 0,001$), что почти в два раза интенсивнее по сравнению с показателями, полученными для пациентов группы “Адеметионин” (мужчины — уменьшение активности АЛТ в среднем на 15,3 ЕД/л, $\chi^2 = 37,242$, $p < 0,001$; женщины — на 11,5 ЕД/л, $\chi^2 = 29,277$, $p < 0,001$). При этом средний уровень АЛТ и АСТ у испытуемых обеих групп к моменту окончания исследования оставался достоверно выше нормальных показателей, принятых в лаборатории (АЛТ — 6 – 36 ЕД/л, АСТ — 6 – 41 ЕД/л), что подтверждает факт поражения печени у пациентов в интра- и послеоперационном периодах (табл. 2).

Применение ремаксолом и адеметионина приводило к выраженному снижению сывороточной активности и других ферментов, характеризующих функциональное состояние печени: ЛДГ и ЩФ (табл. 2). При этом скорость и интенсивность уменьшения содержания ЛДГ и ЩФ у пациентов группы “Ремаксол” была сопоставима, а по некоторым показателям превосходила аналогичные показатели пациентов группы “Адеме-

тионин”. Так, уменьшение активности ЛДГ и ЩФ на 4-е сутки послеоперационного периода у мужчин, получавших ремаксолом, составила в среднем 27,4 ЕД/л ($\chi^2 = 22,919$, $p = 0,001$) и 19,3 ЕД/л ($\chi^2 = 28,295$, $p < 0,001$), а у мужчин, получавших адеметионин, составила в среднем 20,6 ЕД/л ($\chi^2 = 36,532$, $p < 0,001$) и 12,7 ЕД/л ($\chi^2 = 33,375$, $p < 0,001$), соответственно. У женщин группы “Ремаксол” снижение активности ЛДГ за период наблюдений составило в среднем 51,1 ЕД/л, что более чем в три раза интенсивнее, что у женщин группы “Адеметионин” (в среднем 16,3 ЕД/л, $\chi^2 = 21,569$, $p = 0,001$). Уменьшение сывороточной активности ЩФ у женщин на фоне терапии ремаксолом на 4-е сутки исследования, по сравнению с исходными показателями, в среднем составило 24,3 ЕД/л ($\chi^2 = 25,006$, $p < 0,001$), что почти вдвое интенсивнее, чем у женщин, получавших адеметионин (в среднем 14,0 ЕД/л, $\chi^2 = 31,081$, $p < 0,001$).

К исходу первых суток послеоперационного периода наблюдалась незначительная гипопропротеинемия, преимущественно за счет снижения содержания альбуминов в крови обследуемых пациентов. В конце периода наблюдений (4-е сутки после операции) уровни общего белка и альбумина в крови у пациентов обеих групп находились в пределах нормальных значений, принятых в лаборатории (белок — 65 – 85 г/л, Ал — 35 – 50 г/л). Быстрое восстановление концентрации альбумина свидетельствует о нормализации белоксинтетической функции печени. При этом статистически значимых различий между группами “Ремаксол” и “Адеметионин” получено не было.

Влияние исследуемых гепатопротекторов на содержание форменных элементов и гемоглобина в крови онкологических пациентов в послеоперационный период представлено в табл. 3. В картине крови у пациентов обеих групп отмечается тенденция к снижению содержания эритроцитов и гемоглобина. Клинически значимая анемия (Hb менее 100 г/л) регистрировалась к концу первых суток исследования у 6 мужчин и 6 женщин группы “Ремаксол” и у 4 мужчин и 6 женщин группы “Адеметионин”. На 4-е сутки после операции анемия наблюдалась у 8 мужчин и 8 женщин группы “Ремаксол” и у 9 мужчин и 7 женщин группы “Адеметионин”. При этом содержание в крови пациентов тромбоцитов и лейкоцитов не снижалось в течение всего периода наблюдений (табл. 3).

Развитие анемии легкой и средней степени тяжести у пациентов обеих групп в послеоперационном периоде может быть объяснено интраоперационной кровопотерей, действием факторов агрессии оперативного вмешательства (механическое повреждение органов и тканей, системная воспалительная реакция) и системным влиянием злокачественного образования на организм больного.

Наблюдаемое на фоне уменьшения уровня эритроцитов и гемоглобина в крови пациентов нормальное и

в некоторых случаях незначительно повышенное содержание тромбоцитов и лейкоцитов “укладывается” в существующую концепцию об усилении прогемостатического потенциала крови при онкологических заболеваниях [5].

ВЫВОДЫ

1. Применение ремаксола у онкологических пациентов с минимальными проявлениями дисфункции печени в послеоперационном периоде по большинству показателей сопоставимо с таковым у больных, получавших адеметионин.

2. Ремаксол способствует значительному снижению концентрации общего билирубина в крови, статистически значимому уменьшению сывороточной активности внутриклеточных и экскреторных ферментов гепатоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. К. Козлов, В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, *Тер. арх.*, № 2, 67 – 71 (2011).
2. С. В. Мищенко, А. Ю. Гилей, Е. Ю. Михеев и др., *Клин. мед.*, № 4, 67 – 68 (2011).
3. Н. Г. Смирнова, С. Г. Чефу, А. Л. Коваленко и др., *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*, № 10, 83 – 88 (2010).
4. Д. С. Суханов, А. Ю. Петров, А. Л. Коваленко и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 10, 34 – 38 (2011).
5. А. П. Трашков, А. Г. Васильев, Н. В. Цыган и др., *Педиатр.*, № 2, 3 – 19 (2012).
6. А. Ю. Яковлев, В. Б. Семенов, Н. В. Емельянова и др., *Клин. хирургия*, № 10, 15 – 17 (2011).
7. Y. Kinjo, H. Okabe, K. Obama, et al., *World J. Surg.*, **35**(12), 2730 – 2738 (2011).
8. T. Okabayashi, K. Ichikawa, T. Namikawa, et al., *World J. Surg.*, **35**(12), 2773 – 2778 (2011).

Поступила 12.04.13

THE EFFICACY OF HEPATOTROPIC AGENT REMAXOL IN ONCOLOGICAL PATIENTS WITH POSTOPERATIVE LIVER DYSFUNCTION

A. E. Karelov, I. V. Pyshnaya, M. V. Mitrokhina, I. V. Popel', L. V. Gorokhov,
E. G. Kremzel', E. V. Naperov, and A. A. Nikolaev

Petrov Research Institute of Oncology, St.-Peterburg, 191124, Russia
e-mail: a.karelov@mail.ru

The study of the efficiency and safety of the hepatotropic drug Remaxol[®] in oncological patients with minimal, subclinical manifestations of liver dysfunction in the postoperative period was performed. It is shown that using of Remaxol contributes to leveling the biochemical liver dysfunction: decrease of the concentration of total bilirubin, a decrease serum activity of lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase. The unwanted effects of Remaxol were not identified.

Keywords: remaxol; ademetonine; tumor; postoperative liver dysfunction