

Л.Ю. Ильченко*¹, С.В. Оковитый²

¹Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

²Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕМАКСОЛ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Часть 2

L.Yu. Ilchenko*¹, S.V. Okovityi²

¹— Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Department of Medical Faculty Hospital Therapy № 2, Moscow, Russia

²— Federal State budget institution of higher education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy», Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Saint-Petersburg, Russia

REMAXOL: MECHANISMS OF ACTION AND APPLICATION IN REAL CLINICAL PRACTICE.

Part II

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18

γ-ГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, GPx — глутатионпероксидаза, MnSOD — супероксиддисмутаза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АФСК — активные формы и соединения кислорода, ВГС — вирус гепатита С, ИР — инсулинорезистентность, КВММ — концентрация внутренних мембран митохондрий, АДГ — лактатдегидрогеназа, ЛПП — лекарственные поражения печени, ЛПС — липополисахариды, ЛС — лекарственные средства, МС — метаболический синдром, МСИ — молекулы средней массы, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СЖК — свободные жирные кислоты, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НЯ — нежелательные явления, ОАС — общая антиоксидантная способность, ОАСт — общий антиоксидантный статус, ОПМ — объемная плотность митохондрий, ПВТ — противовирусная терапия, ПГ — портальная гипертензия, ПХТ — полихимиотерапия, СОПР — слизистая оболочка полости рта, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, ЦП — цирроз печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭКА — эффективная концентрация альбумина

Окончание. Начало читайте в Томе 6, номере 2(28)-2016 г.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из широко распространенных заболеваний в мире, что определяет постоянный поиск оптимальных методов патогенетической терапии [24, 39]. Ожирение и сопровождающая его инсулинорезистентность (ИР) способствуют развитию НАЖБП. Во многом это связано с тем, что нарушение чувствительности тканей к инсулину приводит к развитию липолиза в жировой ткани и увеличивает продукцию свободных жирных кислот (СЖК), большая часть которых попадает в печень. Избыток СЖК в

печени запускает разнообразные процессы гормональной и метаболической адаптации к их чрезмерному поступлению и накоплению липидов в печени [15]. Главный механизм — стимуляция митохондриального и пероксисомального окисления СЖК. Их интенсивное β-окисление призвано утилизировать избыток субстрата с сопутствующим повышением продукции АТФ, расходующегося, в первую очередь, для *de novo* липогенеза и глюконеогенеза [42].

В процессе β-окисления СЖК образуется ацетил-КоА, который затем окисляется в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса), с сопутствующим образованием НАДН, сукцината и ГТФ. Далее сукцинат

*Контакты. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru. Телефон: (916) 925-66-25

и НАДН поступают в дыхательную цепь, результатом нормальной работы которой является синтез АТФ. Большая часть электронов в дыхательной цепи транспортируются вдоль нее, чтобы достигнув цитохром С-оксидазы (дыхательный комплекс IV) при участии протонов, восстановить кислород, образуя воду. Происходящая при этом частичная утечка электронов из I и III дыхательных комплексов приводит к образованию активных форм и соединения кислорода (АФСК), например, высокоактивного гидроксильного радикала. Одновременно происходит падение активности II комплекса дыхательной цепи (сукцинатоксидаза) при несколько сниженной активности I-го дыхательного комплекса [41].

В норме гидроксильный радикал инактивируется супероксиддисмутазой (MnSOD) до перекиси водорода, которая в дальнейшем разрушается глутатионпероксидазой (GPx) при участии восстановленного глутатиона (GSH) [41, 45]. В результате основная часть образующихся в митохондриях АФСК обычно разрушается, а оставшиеся выполняют роль сигнальных молекул. Однако, любое выраженное увеличение работы митохондриальной дыхательной цепи, сопровождающееся избыточной продукцией АФСК, может приводить к сопутствующему истощению ресурсов антиоксидантной системы, снижая возможности контроля за свободнорадикальным окислением. Поэтому повышенное поступление СЖК в митохондрии ставит под угрозу нормальное функционирование митохондрий, приводя к разобщению окисления и фосфорилирования, падению синтеза АТФ, значительному увеличению митохондриальной проницаемости и сопутствующей гиперпродукцией АФСК.

В результате формируется митохондриальная дисфункция, характеризующаяся развитием тканевой гипоксии как процесса, определяющегося несоответствием энергопродукции в ходе окислительного фосфорилирования энергетическим потребностям клетки. Такая гипоксия является предиктором развития оксидативного стресса и стеатоза печени [15, 49].

Хотя фармакологические подходы к коррекции митохондриальной дисфункции при стеатозе пока разработаны недостаточно глубоко, имеются хорошо изученные способы поддержания энергопродукции в клетке при гипоксии. Так, активность II комплекса, а соответственно и работу дыхательной цепи, можно определенное время поддерживать при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в этом звене — сукцината (янтарной кислоты).

Помимо этого, в жировой ткани, сукцинат способен подавлять липолиз и уменьшать высвобождение СЖК через специфические SUCNR1-рецепторы на мембране адипоцитов. Учитывая, что повышенный

уровень сукцината определяется при моделировании сахарного диабета и метаболического синдрома (МС) у грызунов, предполагается, что таким образом сукцинат может ограничивать липолиз при патологических состояниях, сопровождающихся избытком углеводов и СЖК [42, 43].

Учитывая, что составляющие компоненты ремаксола обладают антигипоксическим и непрямым антиоксидантным эффектами, перспективным направлением применения препарата может стать метаболическая коррекция митохондриальной дисфункции и других нарушений при НАЖБП.

В исследовании Стельмах В.В. и соавт. (2013 г), проведена оценка фармакотерапевтической эффективности и безопасности ремаксола у пациентов с НАЖБП [30]. В течение 11 дней больные основной группы (62 человека) с установленным диагнозом неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в комплексной терапии МС получали ежедневно внутривенно капельно ремаксол по 400 мл, пациенты группы сравнения (46 человек) — адеметионин по 400 мг, разведенный в 400 мл 0,9% — физиологического раствора.

В обеих группах регистрировалось уменьшение выраженности жалоб и частоты диспепсического, болевого абдоминального и холестатического синдромов. К концу терапии регрессировал кожный зуд у всех 10% пациентов с изначально зарегистрированными жалобами на зуд, получавших ремаксол (у больных НАСГ в группе сравнения жалобы на кожный зуд отсутствовали).

Применение ремаксола также способствовало улучшению функционального состояния печени. При этом следует подчеркнуть, что у больных основной группы синдром цитолиза и холестаза исходно был более выражен, при распределении в основную группу попали более тяжелые по состоянию печени пациенты. После завершения лечения частота нормализации активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз составила соответственно 35% и 68%, в то время как в контрольной группе — 22% и 53% ($p < 0,05$). Наряду с этим было установлено снижение активности гаммаглутамилтранспептидазы (γ -ГТП) у 74% и у 73% больных основной и контрольной групп, что в относительных величинах составило 38% и 20% соответственно. Наличие положительных клинического и биохимического результатов доказывает эффективность ремаксола в сравнении с адеметионином, особенно в терапии внутрипеченочного холестаза при НАСГ.

Также применение ремаксола оказывало существенное положительное влияние на профиль липидов: было получено снижение уровней общего холестерина и триглицеридов ($p < 0,001$).

Таким образом, эффективность ремаксола у пациентов с НАСГ при МС подтверждает важность инициальной гепатотропной терапии, благодаря которой было восстанавливается функциональное состояние печени как органа-мишени. В этой клинической ситуации ремаксол проявил антигипоксическое, антицитолитическое, антихолестатическое и гиполипидемическое действие.

Гепатиты и циррозы вирусной этиологии

Гепатиты

Инфицирование гепатотропными вирусами приводит к поражению печени не только за счет прямого цитопатического действия или иммуноопосредованных реакций, но также и вследствие развития митохондриальной дисфункции в гепатоцитах. Установлено, что core-протеин вируса гепатита С (ВГС) может находиться в митохондриальной мембране. Это сопровождается повышением проницаемости мембраны митохондрий и увеличением входа Ca^{2+} . Кроме того, происходит стимуляция электронного транспорта, приводящего к гиперпродукции АФСК, что в свою очередь активирует NO-синтазу, участвующую в процессах воспаления, повреждения ДНК и гибели клеток. По мере истощения в митохондриях пула восстановленного глутатиона и снижения активности ферментов антиоксидантной защиты, развивается прогрессирующее увеличение уровня АФСК в гепатоцитах. Дополнительно происходит снижение плотности адипонектиновых рецепторов, что провоцирует развитие системной резистентности к инсулину и других неблагоприятных метаболических сдвигов [47, 50].

Экспериментальная оценка эффективности ремаксола на модели аденовирусного гепатита у новорожденных сирийских хомячков показала, что его применение в лечебно-профилактическом режиме нормализует показатели состояния и функциональной активности печени, не влияя на процессы репродукции аденовируса [24].

Эффективность препарата так же была доказана в многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном на 7-ми клинических базах и включавшем 494 человека с хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС) [49]. Ремаксол (по 400 мл/сут) получали 294 пациента, плацебо (400 мл физиологического раствора) — 200 человек. Длительность лечения составила 12 дней. Базисная терапия включала витамины, спазмолитики, ферменты.

Дополнительное применение ремаксола позволило улучшить общее состояние больных, снизив частоту регистрации клинических симптомов в 1,7 раза по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на

фоне базовой терапии. Препарат также достоверно снижал уровень общего и прямого билирубина соответственно в 2 и 1,6 раза, в то время как у пациентов контрольной группы отмечалась лишь тенденция к снижению этих показателей.

Гепатотропный эффект ремаксола в сравнении с плацебо подтвердился частотой нормализации активности АЛАТ ($16,7 \pm 2,0\%$ и $9,1 \pm 2,0\%$ соответственно) и АсАТ ($21,5 \pm 2,4\%$ и $14,7 \pm 2,5\%$ соответственно), $p < 0,05$), а также степенью их снижения (2,13 и 2,16 — у больных основной группы против 1,31 и 1,58 — у пациентов контрольной группы). Установлено достоверное влияние препарата на биохимические проявления холестаза — по сравнению с плацебо на ремаксоле достоверно уменьшилась активность щелочной фосфатазы (соответственно в 1,2 и 1,7 раза) и ГГТП (соответственно в 1,2 и 1,4 раза).

В работе Павелкиной В.Ф. и Амплеевой Н.П., 2014 [48] была проведена сравнительная оценка эффективности ремаксола и эссенциале Н у 90 больных ХГВ и ХГС. По результатам исследования ремаксол достоверно быстрее купировал астеновегетативный и диспепсический синдромы. Кроме того у пациентов, получавших препарат, установлено достоверное снижение уровня молекул средней массы (МСИ) и повышение эффективной концентрации альбумина (ЭКА), что отражает позитивное влияние ремаксола на выраженность токсемии и проявления интоксикационного синдрома.

Таким образом, у пациентов с ХГВ и ХГС ремаксол проявил себя как эффективный гепатопротектор, что позволяет рассматривать как обоснованное его включение в патогенетическую терапию вирусных заболеваний печени.

Кроме того, следует отметить, что использование стандартных противовирусных схем с применением α -интерферона и рибавирина, в частности при ХГС, нередко сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ) различной степени тяжести. Включение ремаксола (400 мл внутривенно капельно в течение 7 дней) в начале лечения в комплексную противовирусную терапию приводит к улучшению общего состояния, достоверному уменьшению в 1,5–3 раза НЯ (гриппоподобного, астеновегетативного и диспепсического синдромов) [3].

Цирроз печени

Фиброз ткани — распространенное явление при различной патологии печени. При длительном повреждении органа ее непаренхимные элементы, такие как клетки Ито, фибробласты и внеклеточный матрикс, постепенно замещают поврежденные гепатоциты, приводя к развитию цирроза. Взаимоисключающая динамика содержания соединительной

ткани и паренхимы в ходе развития цирроза печени является характерной чертой этой патологии.

Смещение соотношения между паренхимными и непаренхимными элементами в пользу последних оказывает неблагоприятное влияние на жизнедеятельность гепатоцитов. Это выражается, во-первых, перипортальным фиброзом, окружающим гепатоциты, что затрудняет обменные процессы между клетками. Во-вторых, формированием септ, соединяющих центрлобулярную зону с перипортальной с помощью сосудистых шунтов, что нарушает нормальное функционирование печеночной долики. В-третьих, происходит образование базальной мембраны и преобразование синусоидов в ригидные капилляры. Все эти факторы способствуют значительному изменению системы микроциркуляции печени и ухудшению кровоснабжения гепатоцитов [46, 54].

Перестройка сосудистого русла проявляется развитием многочисленных анастомозов между артериальными и венозными сосудами, их капилляризацией и исчезновением, в ряде случаев, центральных вен в долях печени, формированием портальной гипертензии (ПГ). Если ПГ достигает высоких значений, происходит образование обходных коллатералей вокруг печени. Значительная часть крови при этом проходит через печень, минуя ее паренхиму, что резко снижает доставку кислорода и питательных веществ к гепатоцитам, вызывая гипоксию и нарушение метаболизма клеток [51].

Электронно-микроскопическое исследование митохондрий в гепатоцитах цирротической печени крыс выявило увеличение их размеров, с появлением гигантских митохондрий в некоторых клетках. Морфометрия митохондриального аппарата гепатоцитов, показала, что развитие цирроза печени сопровождается увеличением объемной плотности митохондрий (ОПМ). Однако, несмотря на увеличение ОПМ, концентрация внутренних мембран митохондрий (КВММ) снижалась почти в полтора раза, а общая протяженность внутренних мембран в одной митохондрии — примерно вдвое [4, 10].

Поскольку последние содержат специфические белки (белки дыхательной цепи, АТФ-синтазу, транспортные белки, регулирующие перенос метаболитов в матрикс и из него), необходимые для осуществления процесса окислительного фосфорилирования, с помощью которого производится большая часть АТФ в клетке, именно величина КВММ, а не ОПМ, наиболее адекватно отражает уровни дыхания и образования АТФ в гепатоцитах [10].

Увеличение размеров митохондрий, уменьшение в них числа крист, а также появление гигантских митохондрий в гепатоцитах при различных поражениях печени, в первую очередь, вызваны гипок-

сией, развивающейся при формировании цирроза. Исходя из этого, можно заключить, что хронические поражения печени приводят не только к структурным изменениям митохондриального аппарата гепатоцитов, но и к заметному снижению скорости дыхания митохондрий. Результатом этих изменений является развитие митохондриальной дисфункции, значительное снижение эффективности окислительного фосфорилирования и уменьшение продукции АТФ митохондриями [54, 55].

В реальной клинической практике имеются существенные ограничения при проведении стандартной ПВТ у пациентов с хроническими вирусными поражениями печени на стадии ЦП, что обуславливает необходимость оптимизации патогенетической терапии. В связи с этим применение сукцинатсодержащих лекарственных препаратов является перспективным направлением в лечении хронической патологии печени, а ремаксол может рассматриваться в качестве метаболического препарата, способного эффективно восстанавливать функцию митохондрий, улучшая процесс окислительного фосфорилирования, уменьшая тканевую гипоксию и способствуя сохранению пула эндогенных антиоксидантов.

В исследовании Стельмах В.В. и соавт., 2015 г. [34] было оценено влияние ремаксола и адеметионина на функциональное состояние печени при ЦП в исходе хронического вирусного гепатита (НСV, HBV, HCV+HBV, HBV+HDV) у 65 пациентов в возрасте 28-76 лет. В составе комплексной терапии пациенты основной группы ($n=32$) в течение 11 дней получали ремаксол ежедневно внутривенно капельно по 400 мл, а пациенты контрольной группы ($n=33$) — адеметионин в дозе 400 мг, вводимый в 400 мл физиологического раствора.

В обеих группах было отмечено уменьшение числа жалоб и патологических симптомов. При этом у пациентов, получавших ремаксол, астеновегетативный синдром купировался достоверно быстрее, чем в контрольной группе. Кроме того в основной группе больных было получено более существенное уменьшение показателей цитолиза и холестаза. Относительные величины снижения активностей АлАТ, АсАТ, ГГТП и содержания общего билирубина в основной группе составили соответственно 29%, 29%, 26% и 40% против 15%, 20%, 10% и 9% у пациентов контрольной группы.

При лечении ремаксолом был выявлен его иммунокорректирующий эффект, проявившийся достоверным увеличением абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов, а также тромбоцитов в периферической крови по сравнению с пациентами контрольной группы. Важно также отметить, что в процессе лечения на препарат не было зафиксировано ни одного случая НЯ.

Полученные авторами результаты свидетельствуют о положительном влиянии ремаксола на функциональное состояние печени и показатели периферической крови у пациентов с ЦП в исходе хронического вирусного гепатита.

Лекарственная гепатотоксичность

Коррекция лекарственного поражения печени при противотуберкулезной терапии

Ведущими факторами формирования лекарственных поражений печени (ЛПП) являются прямое повреждающее действие препарата на гепатоциты, токсическое действие метаболитов лекарственных средств (АС) и иммуноаллергические поражения органа [37].

Основной мишенью АС в печени являются гепатоциты, холангиоциты, звездчатые клетки (клетки Ито) и синусоидальные клетки эндотелия, в то время как внутри клеток наиболее часто поражается митохондриальный аппарат, а митохондриальная дисфункция признается определяющей в реализации гепатотоксичности [48, 53].

АС и/или их токсичные продукты метаболизма способны вызывать гибель гепатоцитов как посредством формирования некроза, так и апоптоза, что показано на примере ацетаминофена (парацетамола) и др., а соотношение между этими процессами определяется дозой препарата и уровнем цитопротекторных веществ в клетках печени. Непосредственной причиной некроза является окислительный стресс и образование аддуктов АС с биологически важными макромолекулами, что приводит к повреждению митохондрий и нарушению энергообразования, разрушению цитоскелета, неконтролируемому внутриклеточному повышению концентрации Ca^{2+} [1, 40, 52].

В инициации апоптоза, вероятно, ведущую роль играет рецептор-независимый механизм, запускающийся неспецифическими факторами — оксидом азота, АФСК, то есть молекулами, способными повреждать клеточные структуры и без апоптоза [53].

Одной из частых причин развития ЛПП является использование противотуберкулезных препаратов. Этому способствует проведение многокомпонентной и длительной противотуберкулезной терапии, регламентированной Приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г., использование нередко относительно больших доз препаратов, состояние организма пациента. Гепатотоксическим действием, в той или иной мере, обладают многие противотуберкулезные препараты, а его проявления варьируют от незначительного цитолиза до тяжелой печеночной недостаточности и цирроза печени.

Анализ данных, представленных Всемирной организацией здравоохранения, указывает на низкую частоту регистрации гепатотоксических реакций. В то же время в Российской Федерации наблюдается высокий уровень лекарственной гепатотоксичности у пациентов с туберкулезом органов дыхания, что во многом обусловлено наличием коморбидной патологии — АЖБП, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов [2]. Среди других факторов риска развития лекарственной гепатотоксичности в этой группе пациентов следует отметить увеличение числа тяжелых форм специфического поражения легких, возрастание доли генерализованного процесса, а также множественную и широкую лекарственную устойчивость возбудителя туберкулеза.

Экспериментальное изучение активности ремаксола при поражении печени противотуберкулезными препаратами показало, что препарат обладает значимым влиянием на биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени. Кроме того, ремаксол оказал четко выраженный эффект снижения структурных нарушений печени, что проявлялось в восстановлении гистоархитектоники органа, сокращении распространенности углеводной, белковой и жировой дистрофии, активации процессов внутриклеточной регенерации [20, 22, 23, 25]. В значительной мере эти эффекты обусловлены прямым и непрямым (объем-зависимым) детоксицирующим действием препарата, предохранением от истощения пула восстановленного глутатиона, коррекций явлений митохондриальной дисфункции за счет поддержания активности сукцинатоксидазного пути окисления сукцината.

В исследовании, проведенном Сухановым Д.С. и соавт., 2009 г. [24], представлена оценка гепатопротекторной активности ремаксола у 92 больных туберкулезом органов дыхания на фоне проводимой специфической противотуберкулезной полихимиотерапии. В качестве препарата сравнения использовали 5% раствор глюкозы. Было показано, что ремаксол обладает гипобилирубинемическим и антицитолитическим действием. Так, активность АЛАТ снизилась на 45,5% от исходного уровня у 77,7% больных основной группы и на 36% — у 73,3% пациентов группы сравнения. Нормализация активности АсАТ отмечалась у 38,8% больных в основной группе и у 33,3% пациентов в группе сравнения. Кроме того под влиянием препарата уменьшалась активность ЩФ и ГГТП, свидетельствуя об уменьшении выраженности холестаза, а также понижался уровень холестерина.

Благодаря включению в комплексную терапию ремаксола удалось избежать гепатотоксического воздействия противотуберкулезных препаратов и не потребовалось отмены специфической терапии.

В ряде других исследований изучались антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина у пациентов с ЛПП, развившимися на фоне противотуберкулезной терапии [26-28]. Авторы установили, что по сравнению с 5% раствором глюкозы, включение этих препаратов в комплексную терапию приводит к восстановлению антиоксидантного потенциала клеток, характеризующегося повышением активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, показателей общей антиоксидантной способности (ОАС) и общего антиоксидантного статуса (ОАСт). При этом лишь у пациентов, получавших ремаксол, отмечено достоверное повышение показателя ОАСт и сохранялась стабильная активность глутатион-S-трансферазы. Эти данные свидетельствуют о влиянии анализируемых препаратов (реамберина, ремаксола и адеметионина) на один из ключевых механизмов повреждения печени противотуберкулезными препаратами — оксидативный стресс.

Были обнаружены некоторые отличия по влиянию исследуемых препаратов на некоторые проявления гепатотоксичности. Так, адеметионин превосходил ремаксол по влиянию на выраженность холестаза, в то время как антицитолитическое действие было ярче выражено у ремаксола [28].

В исследовании Мордык А.В. и соавт., 2015 г. [13] эффективность ремаксола при купировании проявлений ЛПП, в целом, оказалась сравнима с адеметионином.

В нескольких исследованиях была продемонстрирована эффективность ремаксола у коморбидных больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с ЛПП на фоне полихимиотерапии туберкулеза, что проявилось в снижении выраженности цитолитического и холестатического синдромов и повышении ферментативного и неферментативного антиоксидантного потенциала крови [13, 36].

Коррекция лекарственного поражения печени при полихимиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями

Функциональное состояние печени во многом определяет эффективность полихимиотерапии (ПХТ). Синдром эндотоксикоза, развивающийся в результате опухолевой интоксикации — одна из основных причин структурно-функциональных нарушений гепатоцитов. В условиях присоединения бактериальной и/или вирусной инфекций, массивного лизиса опухолевой ткани при проведении ПХТ, возникновения кумулятивного эффекта цитостатиков выведение гепатотоксических веществ значительно уменьшается.

В дополнение к антигипоксической активности, янтарная кислота обладает дезинтоксикационным (за

счет сохранения пула коэнзима Q и митохондриального восстановленного глутатиона) и антиоксидантным (за счет активации ферментативного звена антиоксидантной системы) действием. Детоксицирующее действие сукцината дополняется увеличением пула восстановленного глутатиона, участвующего в функционировании детоксицирующей функции гепатоцитов и объем-зависимым дезинтоксикационным эффектом препарата [14].

Кроме того, сукцинатные рецепторы SUCNR1 экспрессируются в гемопоэтических клетках-предшественниках и нескольких типах клеток крови и иммунных клеток. Там эти рецепторы индуцируют их пролиферацию и предотвращают апоптоз, что на мышинной модели миелосупрессии, вызванной химиотерапией, приводило к повышению уровня гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов. Этот эффект может быть полезен для пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию и восстанавливающихся после нее [44].

Детоксицирующее действие ремаксола было изучено на модели токсикоза, индуцированного цисплатином, который вводили однократно внутривенно в дозе 16 мг/кг, вызывающей гибель 50% животных (*lethal dose 50* — летальная доза у 50% животных, *LD50*). Регистрировали гибель животных от острой токсичности, гематологические и биохимические показатели крови выживших животных.

Внутривенное введение ремаксола приводило к дозозависимому снижению проявлений общей токсичности цисплатина (гибель животных снижалась до 17% при курсовой дозе 130 мг/кг и не наблюдалась при курсовой дозе 500 мг/кг) в то время как в контроле гибель животных достигала 50%. Кроме того не были зарегистрированы проявления гемато-, гепато- и, особенно, нефротоксичности цитостатика.

Введение ремаксола не оказывало токсического действия на организм животных с наличием опухолей, способствовало уменьшению проявлений интоксикации, вызванной прогрессированием злокачественной опухоли, что выражалось в увеличении продолжительности жизни этих животных.

Изучение межлекарственного взаимодействия ремаксола и цисплатина у животных с различными опухолями показало, что применение ремаксола не уменьшает противоопухолевого действия цитостатика, а также не оказывает стимулирующего влияния на процессы метастазирования опухоли [5].

Экспериментальные исследования ремаксола при острых отравлениях противоопухолевыми агентами продемонстрировали существенное снижение интенсивности протекания процессов липоперок-

сидации, что может иметь решающее значение для стабилизации состояния клеточных мембран и выполнения ряда мембранных функций клетки, необходимых для поддержания ее нормальной жизнедеятельности. Использование ремаксола позволяло существенно затормозить снижение восстановленного глутатиона в ткани печени экспериментальных животных и добиться сохранения тиол-дисульфидного статуса гепатоцитов. Препарат также оказывал индуцирующее влияние на активность ферментов антиперикисной системы — глутатионпероксидазы и каталазу [5, 7, 37].

Установленное позитивное влияние ремаксола на функциональное состояние печени животных при токсическом повреждении противоопухолевыми агентами позволило обосновать возможность применения препарата для сопроводительного лечения при проведении ПХТ у пациентов с онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, легких, желудка, толстой кишки, билиарной системы, яичников, слизистой полости рта) [8, 9, 12, 35].

В исследовании Черенкова В.Г. и соавт., 2013 г. [35] была оценена клиническая и экономическая эффективность ремаксола для профилактики гепатотоксичности в процессе ПХТ у больных злокачественными опухолями различной локализации. Основная группа ($n=100$) получала ремаксол внутривенно капельно по 400 мл в сутки. Группа сравнения ($n=40$) получала внутривенно капельно препарат эссенциале Н по 10–20 мл в сутки в зависимости от тяжести состояния. Продолжительность терапии составила 5 дней до начала терапии и продолжалась ежедневно вместе с курсом ПХТ. Контрольная группа пациентов ($n=100$) не получала никаких гепатотропных препаратов.

В процессе лечения оценивали динамику клинико-биохимических параметров и показателей эндотоксикоза в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного противоракового союза. Применение ремаксола в сравнении с эссенциале Н или контролем позволило уменьшить частоту развития ЛПП соответственно на $6,5\pm 2,9$ и $30\pm 3,7\%$ ($p<0,05$). ПХТ у пациентов основной группы была проведена без снижения дозы и в запланированные сроки.

При расчете сравнительной стоимости профилактики ЛПП при сохраняющейся возможности его развития (у $11\pm 2,6\%$ больных) применение ремаксола позволило значительно снизить экономические затраты на лечение побочных эффектов ПХТ [12].

В другом исследовании было оценено влияние ремаксола (400 мл внутривенно капельно в течение 4-х дней) на эффективность ПХТ (6 курсов) у пациенток ($n=150$) с раком молочной железы IIВ и IIIА стадий. Было продемонстрировано уменьшение гепатоток-

сичности ПХТ, проявлявшееся быстрой динамикой снижения активности аминотрансфераз в крови и увеличением показателей социальной, эмоциональной и физической активности в сравнении с пациентками, получавшими лишь стандартную ПХТ [8].

Сходная эффективность ремаксола была показана у пациентов ($n=83$) с колоректальным раком, получивших от 6 до 12 курсов ПХТ [9].

Среди НЯ на вводимый гепатотропный препарат отмечали аллергические реакции по типу крапивницы (2,7%), гиперемию кожи и чувство жара (8,6%) при ускорении темпа введения препарата (более 60 кап/мин), полностью купировавшиеся при снижении скорости его введения (до 40–60 кап/мин) [8].

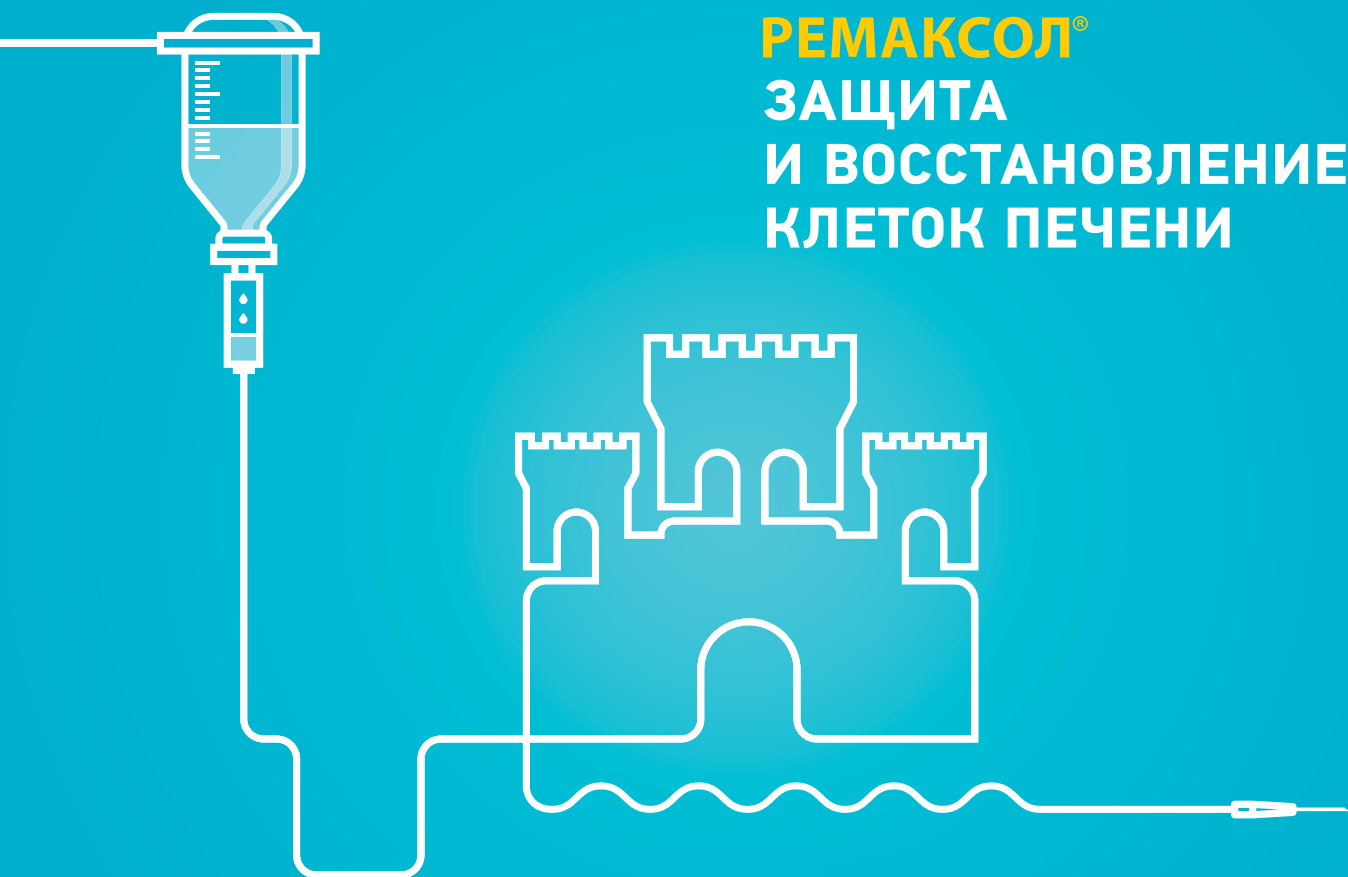
В онкостоматологии ремаксол использовался для профилактики и лечения токсического воздействия химиолучевой терапии внутривенно капельно и местно (в виде полосканий полости рта 6 раз в сутки (до еды, после еды и на ночь)) до полного исчезновения афтозных высыпаний на слизистой оболочке полости рта у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта (СОПР) ($n=95$) [12].

Осложнения химиолучевой терапии характеризовались умеренностью, предсказуемостью, обратимостью (не требовалось уменьшения дозы и отмены лечения). У пациентов, получавших дополнительно ремаксол, в сравнении с контрольной группой пациентов ($n=87$), использовавших местные аппликации с раствором фурацилина, отмечена меньшая частота повышения уровня билирубина и активности АлАТ и АсАТ (соответственно 3,2%, 7,4%, 7,4% и 8,0%, 12,6%, 11,5% соответственно).

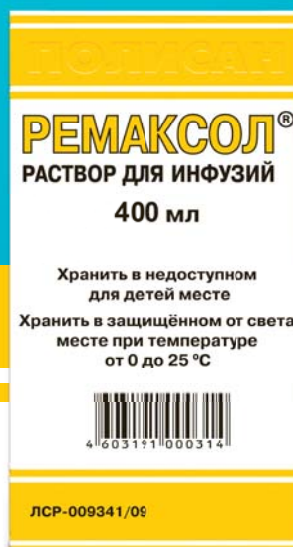
Кроме того сроки заживления очагов язвенного поражения слизистой полости рта продемонстрировали достоверно более высокие темпы регенерации при применении ремаксола ($4,7\pm 1,9$ дней) по сравнению с контрольной группой больных ($p=0,0014$). При этом 91% пациентов основной группы и лишь 25% пациентов контрольной группы оценивали терапевтический эффект как очень хороший или хороший ($p=0,008$).

Периоперационное применение препарат

Помимо собственно поражения печени различной природы в реальной клинической практике, дисфункция органа может наблюдаться при оперативном вмешательстве, проведении ПХТ и/или лучевой терапии, вследствие гепатотоксичности многих препаратов общей анестезии, влияния опухолевого процесса.



РЕМАКСОЛ® ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ



РЕМАКСОЛ®

ЗАЩИЩЕН ПАТЕНТОМ. ПРОИЗВОДИТСЯ ПО GMP

КАЖДАЯ КЛЕТКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Комплексно решает проблему гепатопротекции
- Эффективен при широком спектре заболеваний печени
- Быстро купирует показатели синдрома цитолиза, холестаза
- Улучшает самочувствие больных
- Сокращает сроки лечения



РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25
WWW.POLYSAN.RU, INFO@POLYSAN.RU

Так, адекватное периоперационное ведение пациентов может способствовать сокращению сроков лечения, уменьшению частоты развития осложнений, а также улучшению прогноза. Важным методом профилактики и терапии состояний, сопровождающихся развитием нарушений функций печени, является проведение инфузионно-трансфузионной терапии, основу которой составляют препараты гепатотропного и антиоксидантного действия.

В ряде клинических исследований была оценена эффективность ремаксола в периоперационном периоде у пациентов с декомпенсированным ЦП [6], злокачественными новообразованиями [7, 33, 34, 39], механической желтухой [32, 38], распространенным перитонитом [17].

Так в исследовании Карелова А.Е. и соавт., 2013 г. [10] была проведена оценка эффективности ремаксола (800 мл в сут) и адеметионина (800 мг в сут) в послеоперационном периоде у пациентов (2 группы по 30 человек в каждой), оперированных по поводу различных злокачественных опухолей. Мониторинг состояния и динамики лабораторных показателей осуществляли в течение 4-х суток.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдались нарушения функционального состояния печени в послеоперационном периоде: гипербилирубинемия, повышение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1,5-2 раза. Влияние ремаксола и адеметионина на динамику биохимических показателей в целом было сопоставимо в обеих группах. Однако, если уровень общего билирубина к концу терапии у пациентов, получавших ремаксол, снизился до нормальных показателей, то в группе сравнения несколько превышал нормативные значения. Кроме того, на фоне терапии ремаксолом было отмечено достоверное снижение активности исследуемых ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП).

Также патогенетически обосновано применение ремаксола с целью купирования печеночной дисфункции, профилактики гепатотоксичности у пациентов с механической желтухой, сопровождающейся выраженной эндотоксемией [38]. Введение ремаксола в дозе 800 мл в течение 13 суток, включая этап оперативного восстановления желчеоттока по поводу механической желтухи, уменьшало проявления печеночной декомпенсации в более ранние сроки. Кроме того, у пациентов основной группы, получавших ремаксол, было получено достоверное снижение уровня липополисахаридов (ЛПС) в крови по сравнению с пациентами группы сравнения, получавшими весь периоперационный период другие инфузионные препараты (раствор Рингера, стерофундин-Г-5 и др.) [38].

В 2015 году были опубликованы результаты оценки эффективности применения ремаксола в раннем послеоперационном периоде у пациентов с распространенным перитонитом, развившимся вследствие деструкции червеобразного отростка, перфорации дивертикула, прободной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки [17]. Общее число включенных в исследование пациентов составило 44 человека. После рандомизации по возрасту, тяжести общего состояния, длительности заболевания и исключению пациентов с тяжелой нефропатией пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=24) в раннем операционном периоде в течение 7 суток больные получали дополнительно ремаксол по 800 мл в сутки, во 2-й (n=23) — растворы кристаллоидов и коллоидов (без ремаксола). Значимых различий между группами в объеме инфузионной терапии на первичном этапе лечения не было.

Уже через 48 часов после оперативного лечения у пациентов, получавших ремаксол, в отличие от больных 2-й группы (в которой 2 пациента погибли при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности), была отмечена стабилизация параметров центральной гемодинамики, позволившая отказаться от вазопрессорной поддержки, значительно уменьшился ацидоз и уровень лактата (более чем в 4 раза). Это свидетельствовало о снижении процессов липопероксидации, выраженности оксидативного стресса и улучшении функционального состояния гепатоцитов. Эта тенденция сохранялась весь период наблюдения.

При введении ремаксола, как правило, отсутствовали клинические ситуации, требовавшие изменения дозы препарата. Лишь в одном случае у пациента с ЦП, осложненным угрозой развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, потребовалась отмена лекарственного средства в связи с выраженной тошнотой и головной болью [6].

Таким образом, применение ремаксола, в условиях эндогенной интоксикации и активации системного воспалительного ответа, позволяет добиться профилактики развития органной дисфункции и достоверно улучшить состояние пациентов в периоперационном периоде.

Заключение

Ремаксол — универсальный гепатотропный препарат, обладающий антигипоксическим, детоксицирующим и непрямым антиоксидантным свойствами. Эффективность его применения оценена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях при патологии печени различного генеза, лекарственной гепатотоксичности, а также у пациентов в периоперационном периоде.

Метаанализ данных 5-ти рандомизированных клинических исследований подтвердил высокий терапевтический потенциал ремаксола при медикаментозной коррекции поражений печени различной этиологии [9].

При использовании препарата ремаксол в клинической практике отмечена его хорошая переносимость и удовлетворительный профиль безопасности.



Список литературы:

1. Бабак О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. Травень. 2008; 4: 83-88.
2. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких. 2015; 8: 48-52.
3. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 11: 44-46.
4. Безбородкина Н.Н., Оковитый С.В., Кудрявцева М.В. и др. Морфометрия митохондриального аппарата гепатоцитов нормальной и цирротически измененной печени крыс. Цитология. 2008; 50: 228-236.
5. Безбородова О.А., Немцова Е.Р. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 5: 18-22.
6. Заривчацкий М.Ф., Каменских Е.Д., Мугатаров И.Н. Оценка эффективности применения ремаксола у больных циррозом печени. Хирургия. 2013; 3: 79-82.
7. Карелов А.Е., Пышная И.В., Митрохина М.В. и др. Эффективность ремаксола у онкологических пациентов с послеоперационной дисфункцией печени. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 7: 19-23.
8. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкол. журн. им. П.А. Герцена. 2015; 4(6): 35-37.
9. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии. Онкол. журн. им. П.А. Герцена. 2016; 5(1): 42-46.
10. Кудрявцева М.В., Безбородкина Н.Н., Оковитый С.В., Кудрявцев Б.Н. Углеводный метаболизм при хронических поражениях печени. СПб.: Синтез-Бук, 2008; 176 с.
11. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. Мат. всероссийск. научн. конф. СПб. 2004: 36-39.
12. Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М. Токсикомодифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта. Стоматол. 2013; 6: 12-15.
13. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2015; 8: 47-52.
14. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. Клин. мед. 2012; 90 (9): 69-74.
15. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор Ру. Гастроэнтерол. 2015; 12 (113): 30-33.
16. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фарм. журн. 2015; 9: 24-28.
17. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Говорова Н.В. и др. Место ремаксола, как гепатопротектора и антиоксиданта в интенсивной терапии распространенного перитонита. Анестезиол. и реаниматол. 2015; 6: 24-28.
18. Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П. Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. Экспер. и клин. фармакол. 2014; 12: 17-21.
19. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Клин. мед. 2010; 1: 62-66.
20. Суханов Д.С., Романцов М.Г. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания. Успехи современного естествознания. 2008; 10: 40-50.
21. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами. РМЖ. 2009; 6: 22-25.
22. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте. Хирургия. 2011; 1: 56-60.
23. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). Антибиотики и химиотерапия. 2011; 1-2: 12-16.
24. Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. и др. Цитопротективная активность сукцинатсодержащих препаратов на функциональную активность печени в эксперименте. Экспер. и клин. фармакол. 2010; 8: 35-38.
25. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К. и др. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. Антибиотики и химиотерапия. 2012; 5-6: 41-52.
26. Суханов Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 4: 45-48.
27. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. Туберкулез и болезни легких. 2013; 8: 50-56.
28. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственным поражением печени. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 58(1-2): 13-18.
29. Стельмах В.В., Козлов В.К. Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. Тер. архив. 2013; 4: 71-76.
30. Стельмах В.В., Козлов В.К., Баранов В.Л. и др. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения. Мед. алфавит. Гастроэнтерол. 2013; 1: 40-46.

31. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. Тер. архив. 2015; 8: 67-72.
32. Ступин В.А., Басарболиева Ж.В., Агапов М.А. и др. Лечение нарушений функции печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза. Клини. мед. 2013; 11: 53-56.
33. Туманян С.В., Ярцева Д.В. Влияние гепатопротекторов на функциональную активность печени и эндотоксикоз у больных раком яичников. Хирургия. 2014; 11: 45-47.
34. Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Баскаков Д.С. и др. Профилактика печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. Анестезиол. и реаниматол. 2014; 4: 33-38.
35. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Стороженков М.М. Возможности «Ремаксол» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вopr. онкол. 2013; 3: 369-374.
36. Шевырев Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012; 7-8: 33-37.
37. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. Consilium medicum (Гастроэнтерол.). 2009; 1: 27-31.
38. Яковлев А.Ю., Ниязатов А.А., Заречнова Н.В. и др. Влияние инфузионных антигипоксантов на циркуляцию микробного эндотоксина у больных с механической желтухой. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 2: 28-31.
39. Яковлев А.Ю., Чичканова А.С., Улитин Д.С. и др. Коррекция печеночной дисфункции при подготовке к системной лекарственной терапии больных злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей. Вopr. онкол. 2012; 14: 555-558.
40. Au J.S., Navarro V.J., Rossi S. Drug-induced liver injury-its pathophysiology and evolving diagnostic tools. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34 (1): 11-20.
41. Blad C.C., Tang C., Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. Nat. Rev. Drug Discovery. 2012; 11 (8): 603-619.
42. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J. Clin. Inv. 2004; 114(2): 147-152.
43. Begrich K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2013; 58(4): 1497-1507.
44. Day C., James O. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? Gastroenterol. 1998; 14: 842-845.
45. Deen P.M.T., Robben J.H. Succinate Receptors in the kidney. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 22(8): 1416-1422.
46. Grattagliano I., de Bari O., Bernardo T.C. et al. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease-from origin to propagation. Clin. Biochem. 2012; 45: 610-618.
47. Gressner A.M., Schuppan D. Cellular and molecular pathobiology, pharmacological intervention, and biochemical assessment of liver fibrosis. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999: 607-629.
48. Nath B., Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. Hepatol. 2012; 55(2): 622-633.
49. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. NEJM. 2006; 354 (7): 731-739.
50. Pessayre D. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Met. Rev. 2012; 44(1): 34-87.
51. Sheikh M.Y., Choi J., Qadri I. et al. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. Hepatol. 2008; 47(6): 2127-2133.
52. Sikuler E., Kravetz D., Groszmann R.J. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. Am. J. Physiol. 1985; 248: 618-625.
53. Tarantino G., Minno M.N.D., Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? World J. Gastroenterol. 2009; 15 (23): 2817-2833.
54. Vidal M., Hidestrand M., Eliasson E. et al. Use of molecular simulation for mapping conformational CYP2E1 epitopes. J. Biol. Chem. 2004; 279 (49): 50949-50955.
55. Wu J.A., Danielsson A. Detection of hepatic fibrogenesis: a review of available techniques. Scand. J. Gastroenterol. 1995; 30: 817-825.
56. Yang S., Tan T.M., Wee A., Leow C.K. Mitochondrial respiratory function and antioxidant capacity in normal and cirrhotic livers following partial hepatectomy. Cell. Mol. Life. Sci. 2004; 61: 220-229.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» в 2016 году проводит конкурс на лучшее описание клинического случая или ряда случаев, имеющих значение для понимания определенных моментов патогенеза, лечения, предупреждения заболеваний терапевтического профиля. Приветствуются материалы на стыке терапии и других дисциплин, представляющие комплексный подход к оценке состояния пациента и лечению.

Цель проведения конкурса — формирование общественного сознания для устойчивого развития эффективной профессиональной деятельности, предоставление молодым специалистам возможности принять участие в написании и обсуждении тактики ведения коморбидного пациента, возрождение лучших традиций отечественной терапевтической школы.

Победителей будет определять редколлегия журнала и жюри.

Сроки проведения конкурса: с 01.01.2016 года по 31.12.2016 года.

Ждем Ваших работ!