

**Л.Ю. Ильченко\*<sup>1</sup>, С.В. Оковитый<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Кафедра 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 1

**L.Yu. Ilchenko\*<sup>1</sup>, S.V. Okovity<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> — 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 I

**Резюме**

В обзоре рассматриваются основные патогенетические эффекты оригинального отечественного препарата ремаксол, сочетающего свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, инозин, никотинамид и янтарная кислота), антиоксиданта, антигипоксанта и гепатотропного средства. Представлены результаты его применения в клинической практике у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени, метаболическими нарушениями, вирусными гепатитами, лекарственной гепатотоксичностью и в периоперационной период.

**Ключевые слова:** ремаксол, механизмы действия, клиническое применение.

**Abstract**

The main pathogenic effects of the original natedrug — remaxol combining properties of balanced polyionic solution (methionine, inosine, nicotinamide and succinic acid were introduced additionally), antioxidant, antihypoxant and hepatotropic agent are considered in review. The results of its application in clinical practice among patients with alcoholic fatty liver disease, metabolic disorders, viral hepatitis, drug hepatotoxicity and in the perioperative period are presented.

**Keywords:** remaxol, mechanisms of action, clinical application.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21

SAM — S-аденозилметионин, ААС — алкогольный абстинентный синдром, АЖБП — алкогольная жировая болезнь печени, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, ВГ — восстановленный глутатион, ГП — глутатионпероксидаза, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МАТ — метионинаденозилтрансфераза, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СЖК — свободных жирных кислот, ЦП — цирроз печени

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

## Введение

Современная фармакотерапия заболеваний печени строится на комплексном использовании нескольких направлений:

- 1) профилактического, призванного обеспечить первичную защиту печени от различных повреждений;
- 2) этиотропного, направленного на элиминацию патологического возбудителя из организма;
- 3) патогенетического, нацеленного на коррекцию универсальных мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза заболевания;
- 4) симптоматического.

Основной целью лечения болезней печени и их осложнений является устранение этиологических факторов и/или ключевых патогенетических механизмов заболевания с восстановлением морфологической и функциональной полноценности органа [8].

Среди препаратов, применяемых для фармакотерапии различных поражений печени, можно выделить относительно небольшую группу лекарственных средств, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение. Фармакологический эффект этих препаратов включает повышение резистентности печени к повреждающему действию различных патогенов, восстановление функциональной активности гепатоцитов, регуляцию репаративно-регенераторных процессов. Определенное сходство ключевых звеньев патогенеза поражений печени позволяет при всей их полиэтиологичности применять достаточно близкую патогенетическую терапию.

Гипоксия — один из типовых патологических процессов, сопровождающих развитие разнообразных поражений печени. Именно гипоксия, являющаяся следствием нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования и дефицита образования аденозинтрифосфата, приводит к появлению избытка высокоактивных форм и соединений кислорода с развитием свободнорадикального окисления, роль которого в патогенезе ряда заболеваний печени не вызывает сомнений. При поражениях печени гипоксия имеет черты как тканевой гипоксии, вследствие нарушения утилизации кислорода в гепатоцитах (например, при воздействии избытка свободных жирных кислот (СЖК), экзо- и эндогенных токсикантов (в том числе лекарственных препаратов, разобщающих окисление и фосфорилирование в митохондриях и приводящих к развитию митохондриальной дисфункции)), так и циркуляторной, формирующейся при локальных или центральных нарушениях гемодинамики (например, при шоке, травматических повреждениях, фиброзе и циррозе печени и т.д.) [10].

Таким образом, несоответствие энергопотребности гепатоцитов и энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, независимо от причины его возникновения, составляет суть гипоксических нарушений при самой разнообразной патологии печени. Энергодефицит является краеугольным камнем любой формы гипоксии и обуславливает сходные или однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях.

В условиях тканевой гипоксии печени, патофизиологическим субстратом которой является митохондриальная дисфункция, лежащая в основе или сопровождающая развитие различных поражений органа, потенциально эффективны препараты — активаторы сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи. Это ФАД-зависимое звено цикла трикарбоновых кислот, более резистентное к гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами. Оно способно определенное время поддерживать продукцию энергии в клетке при условии достаточного количества в митохондриях субстрата окисления в данном звене — янтарной кислоты [7].

Одним из лекарственных средств, созданных на основе янтарной кислоты, является ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, рег. № ЛСР-009341/09 от 19.11.2009), представляющий собой оригинальный препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого введены янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид), антигипоксанта и гепатотропного средства. В рамках коррекции митохондриальной дисфункции гепатоцитов эффект ремаксолола обеспечивается янтарной кислотой, оказывающей антигипоксическое (поддержание активности сукцинатоксидазного звена окисления) и не прямое антиоксидантное (сохранение пула восстановленного глутатиона) действие.

Помимо субстратного антигипоксического действия, сукцинат опосредует свои эффекты и как лигандспецифических рецепторов, сопряженных с G-белками (SUCNR1, GPR91) и обнаруживающихся на цитоплазматической мембране клеток. Эти рецепторы локализуются во многих тканях — в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), печени, селезенке, сосудах, головном мозге (клетки глии) [18, 22]. Активация этих рецепторов сукцинатом, присутствующим в плазме крови и межтканевой жидкости, регулирует адаптацию клеток к недостатку или нарушению утилизации кислорода [11]. Модуляция активности SUCNR1 через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаболитных гормонов или регуляции метаболической активности различных клеток. То есть, по сути, действие сукцината, в опре-

деленной мере, можно назвать гормоноподобным (в дополнение к своим свойствам энергодающего субстрата) [4, 19].

Никотинамид в составе препарата активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения.

Входящий в состав ремаксоло метионин, под влиянием метионинаденозилтрансферазы (МАТ) превращается в S-аденозилметионин (SAM), активно включающийся в дальнейшем в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Экспериментальные данные показали, что под влиянием препарата происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах. Так, в эксперименте пятидневное внутривенное введение ремаксоло в дозе 25,0 мл/кг массы тела способствовало активации синтеза эндогенного адеметионина в ткани печени как у здоровых крыс, так и у животных с поражением печени. Причем в последнем случае данный эффект был выражен гораздо в большей степени. Выявленный эффект существенен и может рассматриваться в качестве компонента гепатотропного действия препарата [14, 15].

За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм и соединений кислорода.

Инфузионный раствор обеспечивает объем-зависимое детоксицирующее действие, имеющее важное значение при разнообразной патологии печени, сопровождающейся развитием эндотоксемии.

Благодаря воздействию на ключевые механизмы патогенеза поражений печени, ремаксоло может рассматриваться как препарат с универсальным гепатотропным действием для инициальной терапии различных заболеваний печени.

Переносимость, клиническая эффективность и безопасность данного препарата оценены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [3, 6, 9]. Применение ремаксоло, обладающего гепатопротективным, антигипоксическим и непосредственным антиоксидантным действием, значительно уменьшает клинические проявления и выраженность цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с патологией печени алкогольной и вирусной этиологии, метаболическими наруше-

ниями, лекарственной гепатотоксичностью, а также у больных в периоперационном периоде.

Далее в обзоре представлены обобщенные результаты экспериментальных исследований и клинической оценки эффективности и безопасности применения ремаксоло при различных поражениях печени.

### **Алкогольная жировая болезнь печени**

Употребление алкоголя, особенно хроническое, является независимым фактором развития и прогрессирования митохондриальной дисфункции гепатоцитов. При этом происходят не только выраженные изменения в структуре (набухание, изменение размера и формы) и функциях митохондрий, но и в составе фосфолипидов, а также проницаемости мембран.

Так в митохондриях гепатоцитов животных, подвергавшихся длительному воздействию алкоголя, снижается количество компонентов дыхательной цепи и АТФ-синтезирующих ферментов. Это приводит к падению скорости синтеза АТФ в митохондриях и общему снижению числа макроэргов в печени. Также алкоголь может изменять содержание белка в митохондриях, что вторично нарушает процесс функционирования дыхательной цепи и образования АТФ [20].

Воздействие этанола характеризуется развитием элементов тканевой гипоксии в печени за счет формирования относительного недостатка кислорода в гепатоцитах за счет активного расходования его в процессе детоксикации. Кроме того, при метаболизме алкоголя происходит быстрое истощение пула НАД<sup>+</sup> при участии алкоголь- и ацетальдегиддегидрогеназ. Поступление алкоголя также вызывает повышение проницаемости стенки кишечника, сопровождающееся увеличением поступления бактериальных эндотоксинов в кровь, что провоцирует иммунный ответ, увеличивает активность гепатоцитов и непаренхимных клеток печени с сопутствующим повышением потребления ими кислорода. При этом значительно снижается способность митохондрий к образованию АТФ, в отличие от здоровых митохондрий в подобных условиях [20, 21].

Интересные данные были получены на модели экспериментальной алкогольной интоксикации. Использование ремаксоло практически нивелировало наблюдавшиеся изменения в виде жировой дистрофии печени, поражения почек и миокарда, в то время как применение глюкозы лишь несколько уменьшало степень выраженности патологических изменений внутренних органов.

# 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



Интеллект на защите  
здоровья

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

В группе животных, получавших ремаксол, наблюдали достоверную нормализацию состояния и улучшение функций внутренних органов, что сопровождалось активацией процессов тканевого дыхания и уменьшением тканевой концентрации токсичных недоокисленных метаболитов. Значительно снижался уровень активности цитолитических ферментов, в органах повышалось содержание макроэргов. Полученные результаты были подтверждены морфологическими и гистологическими исследованиями [13].

В 2010-2012 гг. проведено сравнительное клиническое исследование эффективности адеметионина и ремаксола у 130 больных с острым отравлением этанола, развившемся на фоне алкогольной жировой болезни печени (АЖБП) [16, 17]. Критериями включения пациентов в исследование было наличие этанола в крови или моче свыше 1,5 промилле и повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) от 80 ЕД/л до 600 ЕД/л.

Больные были разделены на две группы по 65 человек, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния. В комплексе интенсивной терапии пациенты I группы в качестве гепатопротекторного препарата получали ремаксол, а II группы (группы сравнения) — адеметионин. Разделение больных по группам проводили с помощью рандомизационного кода с использованием конвертов.

В стационаре больным на фоне базисной терапии вводили препараты дважды в сутки, внутривенно, медленно. Однократная доза ремаксола составила 400 мл и адеметионина — 400 мг в разведении 0,9% — 400 мл физиологического раствора.

Применение ремаксола у пациентов приводило к улучшению клинической картины, что проявлялось в уменьшении продолжительности периода токсической энцефалопатии, снижении частоты развития и длительности алкогольного делирия. Абсолютный риск развития алкогольного делирия у больных, получавших адеметионин, составил 0,65 против 0,15 — у больных, получавших ремаксол, а относительный риск — 4,8 (>1). Это указывает на высокую вероятность возникновения делирия у пациентов II группы, получавших адеметионин. Кроме того на фоне терапии ремаксолом отмечено уменьшение числа алкогольных психозов в сравнении с больными, принимавшими адеметионин. Клиническая эффективность препарата проявилась и в сокращении сроков пребывания больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 3,4 раза (с 22,3 до 6,2 суток), а также в уменьшении общей продолжительности лечения.

Исследователями зарегистрировано снижение цитолиза в 1,5 раза. Начиная с 3-х суток применения,

ремаксол способствовал снижению уровня лактата в 1,4 раза, малонового диальдегида — в 1,5 раза, а отсутствие кетоновых тел в моче при его применении было отмечено уже на 2-е сутки. При использовании ремаксола получена значительная регрессия метаболических расстройств, что проявилось снижением уровня гипергликемии на фоне уменьшения уровня лактата, а также улучшением белково-синтетической функции печени (зарегистрировано повышение уровня альбумина, фибриногена) и липидного обмена (снижение уровня холестерина и триглицеридов).

Кроме того в группе пациентов, получавших ремаксол, наблюдали более значимое увеличение основных элементов системы антиоксидантной защиты — восстановленного глутатиона (ВГ) и глутатионпероксидазы (ГП), что подтверждает антиоксидантные свойства ремаксола.

Одной из задач другого исследования с аналогичным дизайном [17] явилась сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на показатели белкового обмена у 92 больных с острым отравлением этанола на фоне АЖБП [5]. Среди пациентов основной группы, получавших ремаксол (n=47), отмечено увеличение содержания альбумина к 7-м суткам терапии ( $39,1 \pm 0,8$  г/л и  $42,2 \pm 0,8$  г/л соответственно) в сравнении с больными группы сравнения, принимавших адеметионин и не продемонстрировавших аналогичной динамики ( $44,3 \pm 0,9$  г/л и  $41,4 \pm 1,3$  г/л соответственно).

Применение ремаксола способствует уменьшению выраженности клинических проявлений и улучшению прогноза при острых отравлениях этанолом не только благодаря его гепатотропному действию, но и участию в коррекции метаболических расстройств.

Наряду с этим в проведенных исследованиях установлены фармако-экономические преимущества ремаксола по сравнению с адеметионином. Так комплексная терапия с включением ремаксола позволила снизить затраты в среднем на 21,7% (на 11,47 тыс. руб. в расчете на 1 пациента) и в целом на 11,9-30,3% — в период госпитализации (по данным стоимости лекарственных средств в г. Санкт-Петербурге в 2011 г.) [12, 17].

В статье, опубликованной в 2015 г., приведены результаты лечения 29 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) алкогольной этиологии, находившихся в ОРИТ. Дополнительно к комплексной терапии 12 пациентов (основная группа) получали ремаксол в течение 3-9 дней по 400–800 мл со скоростью 3 мл/мин, а 17 больных (контрольная группа) — эссенциале по 5,0 мл на 20,0 мл крови больного внутривенно струйно 1 раз в сутки. Авто-



ры выявили достоверные различия в длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в зависимости от схемы терапии: в основной группе —  $4,2 \pm 0,7$  дней против  $6,4 \pm 0,9$  дней — в контрольной ( $p < 0,05$ ), что связано с более быстрым купированием явлений гиповентиляционной пневмонии (на 33,2% в основной группе против 20,5% — в контрольной группе), а также с улучшением соматического состояния ( $38,3 \pm 0,7$  баллов по шкале SAPSII в основной группе, против  $47,2 \pm 2,5$  баллов — в контрольной группе) и снижения тяжести проявлений полиорганной недостаточности [1].

Накопление клинического опыта открывает новые возможности в использовании препарата. Так анализ эффективности ремаксола в комплексной терапии алкогольной зависимости, алкогольного абстинентного синдрома (ААС), психических и поведенческих расстройств, связанных с алкогольной интоксикацией у лиц пожилого возраста (старше 60 лет), выявил наличие антидепрессивного эффекта у препарата. В группе пациентов, дополнительно принимавших ремаксол, отмечена более выраженная динамика редукции соматовегетативных и неврологических проявлений ААС, основных компонентов патологического влечения к алкоголю, следствием чего явилось повышение эффективности формирования ремиссии заболевания на амбулаторном этапе лечения [2].

Полученные данные позволяют рекомендовать включение ремаксола в стандарт лечения пациентов с острым отравлением этанола на фоне АЖБП, а также больным с различными формами алкогольной болезни печени.



### Список литературы:

1. Гридчик И.Е., Курдяков А.В., Матвеев А.И. Опыт применения гепатопротектора «Ремаксол» в лечении цирроза печени. Экспер. и клин. фармакол. 2015; 12: 11-14.
2. Заплутанов В.А., Спикина А.А., Белов В.Г. и др. Возрастная специфика метаболической терапии алкогольной зависимости у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей. Успехи геронтол. 2015; 2: 374-380.
3. Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С., Федоров И.Г. Возможности применения препарата Ремаксол при гепатотоксических поражениях. Терапия. 2015; 2: 72-78.
4. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вопр. биол. мед. фарм. химии. 2002; 1: 7-12.
5. Ливанов Г.А., Шикалова И.А., Лодягин А.Н. и др. Сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольного поражения печени. Экспер. и клин. фармакол. 2015; 4: 25-28.
6. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного

- препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. Тер. архив. 2013; 1: 56-61.
7. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты. Экспер. и клин. фармакол. 2001; 3: 76-80.
8. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М: Гэотар-МЕДИА; 2010, 112 с.
9. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. Клин. мед. 2012; 90 (9): 69-74.
10. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор Рук. Гастроэнтерол. 2015; 12 (113): 30-33.
11. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фарм. журн. 2015; 9: 24-28.
12. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. Клин. и фармакол. тер. 2013; 1: 82-84.
13. Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Детоксикационные свойства ремаксола при полиорганной недостаточности на фоне тяжелого отравления этанолом. Экспер. и клин. фармакол. 2010, 12: 39-43.
14. 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.
15. 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.
16. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. Журн. неврол. и псих. 2012; 1: 45-48.
17. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем. Клин. мед. 2013; 2: 45-48.
18. Begriche K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2013; 58(4): 1497-1507.
19. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.L. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. Frontiers in Endocrinol. 2015; 6: 1-11.
20. Cunningham C.C., Van Horn C.G. Energy availability and alcohol — related liver pathology. Alcohol Research & Health. 2003; 27(4): 291-301.
21. Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2013; 58: 395-398.
22. Tonack S., Tang C., Offermanns S. Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease. Amer. J. Physiol. 2012; 304(4): 501-513.

*Продолжение читайте в следующем номере журнала*

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