

Юлия ПРОЖЕРИНА, к.б.н., Ирина ШИРОКОВА, «Ремедиум»

10.21518/1561-5936-2018-9-34-38

Будущее за инфузионной гепатопротекцией?

Гепатопротекторы – одна из важных категорий ЛС, назначаемых пациентам при острых и тяжелых состояниях, сопровождающихся нарушением функции печени. Учитывая значимость данной проблемы, в конце 2017 г. Правительство Российской Федерации утвердило новый перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год, в который вошел оригинальный препарат, разработанный российскими учеными, – инфузионный гепатопротектор Ремаксол®.

В ЗОНЕ РИСКА

Печень – один из важнейших органов, обеспечивающих полноценную работу всего организма человека. Однако, играя ключевую роль в обезвреживании токсических веществ, она подвержена воздействию самых различных факторов, включая вирусные, токсические, алкогольные, лекарственные, дисметаболические и др. Все эти воздействия выступают в качестве факторов риска развития хронической патологии печени, занимающей весомую долю среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения. В среднем в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих

хроническими диффузными заболеваниями печени, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. При этом основной контингент больных составляет трудоспособная, социально активная часть населения.

Хронические диффузные заболевания печени включают целый ряд нозологически самостоятельных воспалительных патологий различной этиологии. Помимо инфицирования вирусами гепатита, основными причинными факторами поражения печени признаны прием ксенобиотиков (в основном алкоголя и лекарственных препаратов) и метаболические нарушения.

Ключевые слова: поражение печени, инфузионная гепатопротекция, гипоксия, Ремаксол®

Так, в настоящее время злоупотребление алкоголем является основной причиной хронических диффузных заболеваний печени в экономически развитых государствах и постепенно становится проблемой в развивающихся странах.

В России алкоголизация населения приобрела серьезные масштабы в начале XXI в. Распространенность алкогольной зависимости, по данным разных авторов, составляет порядка 7–9% населения, причем чаще встречается у мужчин. Алкогольный гепатит выявляется более чем у 35% лиц, злоупотребляющих спиртными напитками, а цирроз печени развивается у 1/3 лиц через 10–20 лет после начала злоупотребления алкоголем. Исследования национального бремени болезней ВОЗ показали, что цирроз печени как причина смерти занимает 10-е место в мире и 6-е место в России.

Лекарственные поражения печени составляют около 10% от всех побочных реакций, связанных с применением ЛС, и представляют собой большую медико-социальную проблему, что связано со сложностями диагностики и своевременного выявления данной патологии. Согласно статистическим данным, лекарственные поражения печени встречаются с частотой от 1 случая на 10 тыс. до 1 случая

SUMMARY

Keywords: liver damage, infusion hepatoprotection, hypoxia, Remaxol®

Hepatoprotectors are one of the important categories of drugs prescribed to patients with acute and severe conditions accompanied by impairment of the liver function. In view of the importance of this problem, at the end of 2017 the Government of the Russian Federation approved a new list of vital and essential medicinal products for human use for 2018, which included the original drug developed by the Russian researchers – the infusion hepatoprotector Remaxol®.

Julia PROZHERINA, PhD in biology, Irina SHIROKOVA, Remedium.
DOES THE FUTURE LIE WITH INFUSION HEPATOPROTECTION?

на 100 тыс. пациентов, принимающих лекарственные препараты в терапевтических дозах. В РФ зарегистрировано около 5 тыс. международных непатентованных наименований ЛС, и четверть из них потенциально гепатотоксичны. Более того, распространенность лекарственных поражений печени в условиях большого разнообразия современных ЛС и зачастую их неконтролируемого приема постоянно увеличивается. Свою лепту вносят и разнообразные биологически активные добавки к пище и некоторые фитопрепараты. Но наиболее остро проблема лекарственных поражений печени стоит при проведении противоопухолевой химиотерапии. Частота развития гепатотоксичности при использовании различных противораковых ЛС (цитарабин, флуордезоксифуридин, метотрексат, нитрозомочевина и др.) варьирует от 10 до 100%, при этом большинство случаев лекарственных поражений печени, вызванных

химиотерапевтическими агентами, являются идиосинкразическими. Чрезвычайное разнообразие механизмов лекарственных поражений печени обуславливает широкий спектр их клинических вариантов (гепатопатий): лекарственный стеатоз и стеатогепатит, острый и хронический лекарственный гепатит, митохондриальные цитопатии, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственно-индуцированный холестаз, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, фосфолипидоз, поражение сосудов печени, поражение печени по типу реакций гиперчувствительности, некроз гепатоцитов, фульминантный гепатит. Наиболее часто встречается лекарственный стеатоз печени, ассоциированный с приемом амиодарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция, противомалярийных препаратов, тетрациклинов, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов,

вальпроевой кислоты, противоопухолевых и других ЛС. Реже регистрируется лекарственный стеатогепатит, который развивается на фоне длительной (более 6 мес.) фармакотерапии (глюкокортикостероиды, амиодарон, эстрогены, ацетилсалициловая кислота и др.), преимущественно у людей, страдающих сахарным диабетом, ожирением или гипертриглицеридемией. В последние годы также значительно возросла распространенность неалкогольной жировой болезни печени ввиду высокой заболеваемости метаболическим синдромом. В России по результатам открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования – наблюдения DIREG 2 (2014 г.) – неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 37,1% человек. Прирост частоты этой патологии в период с 2007 по 2014 г. составил более 10% (в 2007 г. – 27%). При этом увеличилась и доля неалкогольного

Ремаксол для печени – время для жизни!



Инфузионный гепатотропный препарат

Препарат инициальной терапии при поражениях печени различного генеза

Воздействует на основные механизмы развития повреждения печени:

- митохондриальную дисфункцию
- повреждение клеточных мембран
- оксидативный стресс
- холестаз
- нарушение белково-синтетической функции



www.polysan.ru
Реклама

стеатогепатита в структуре этого заболевания с 17,1 до 24,4% [1].

ГИПОКСИЯ – КОРЕНЬ ПРОБЛЕМЫ

В основе всех вышеуказанных патологий лежит гипоксия – один из типовых деструктивных процессов, сопровождающих развитие разнообразных поражений печени. Именно гипоксия приводит к появлению избытка высокоактивных форм и соединений кислорода с развитием свободнорадикального окисления, играющего основополагающую роль в патогенезе ряда заболеваний печени. При поражениях печени гипоксия имеет черты как тканевой гипоксии, вследствие нарушения утилизации кислорода в гепатоцитах, так и циркуляторной, формирующейся при локальных или центральных нарушениях гемодинамики (например, при фиброзе и циррозе печени). При тканевой гипоксии печени эффективны активаторы сукцинатаксидазного звена дыхательной цепи, представляющие собой 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. Именно на основе янтарной кислоты был создан препарат Ремаксол®, предназначенный для лечения пациентов, страдающих различными заболеваниями печени [2].

В ОТВЕТ НА СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

При том что на российском фармацевтическом рынке представлено многообразие ЛС с гепатопротективными свойствами, выбрать препарат с минимальными нежелательными явлениями и максимальной эффективностью – непростая задача. Оптимальный препарат должен способствовать не только регенерации митохондриальной мембраны, но и восстановлению клеточного, энергетического и пластического обмена в печени. Он должен соответствовать целому списку критериев, среди которых – полная абсорбция; наличие эффекта «первого прохождения» через печень; связывание высокоактивных повреждающих соединений; уменьшение воспаления; подавление фиброгенеза;

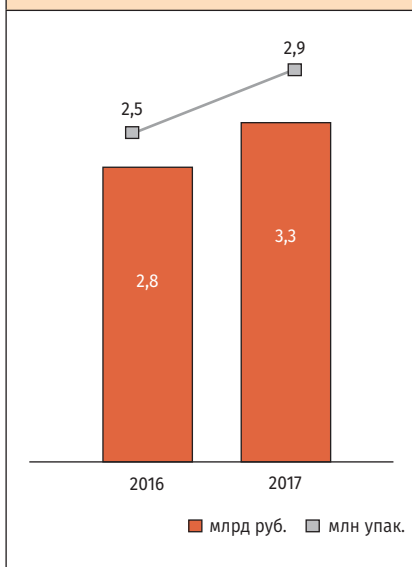
стимуляция регенерации печени и отсутствие токсичности [3].

В то же время при некоторых тяжелых заболеваниях, сопровождающихся функциональными нарушениями печени, дополнительное применение пероральных гепатопротекторов не всегда представляется возможным и целесообразным. Альтернатива – инфузионное введение гепатопротекторных средств, при котором входящие в состав компоненты быстро распределяются в тканях организма, утилизируясь практически мгновенно [4].

В ряде случаев, по словам Елены Дрогомирецкой, доцента кафедры госпитальной хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, для пациентов предпочтительна комбинация инфузионных и таблетированных препаратов с дезинтоксикационным, метаболическим и холеретическим эффектами [3].

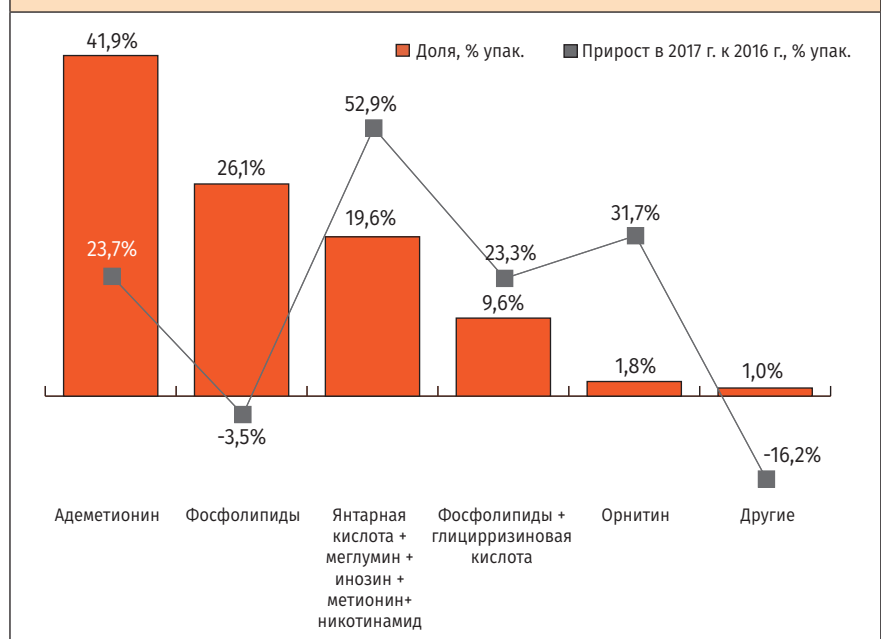
Кроме того, при выборе гепатопротекторного средства не последнюю роль играет его экономическая доступность и положительные результаты фармакоэкономических исследований. Важно также, чтобы

РИСУНОК 1 Динамика рынка гепатопротекторов для парентерального введения в России



Источник: IQVIA

РИСУНОК 2 Долевое соотношение объемов продаж гепатопротекторов для парентерального введения по составу в 2017 г., % упак.



Источник: IQVIA

препарат в короткий срок обеспечивал максимальный эффект [3].

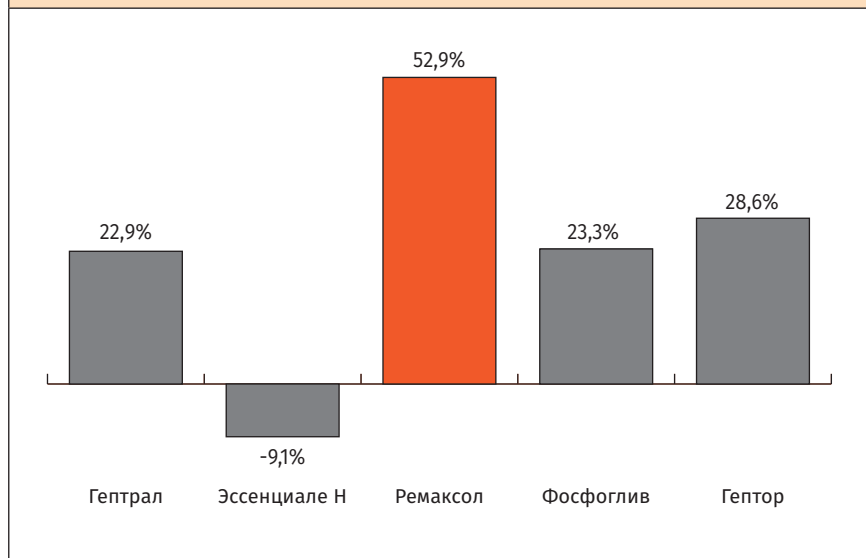
Всем этим требованиям полностью соответствует отечественный инфузионный гепатопротектор Ремаксол®. Это первый готовый к применению осмолярный инфузионный раствор со сбалансированным ионным составом. В его состав входит сукцинат-метиониновый комплекс (янтарная кислота и метионин), а также N-метилглюкамин, инозин, никотинамид и электролиты (натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид).

Янтарная кислота – универсальный энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса, купирует явления митохондриальной дисфункции. Активирует клеточное дыхание, обеспечивая утилизацию кислорода тканями на фоне восстановления НАД-зависимого клеточного дыхания, повышает устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению, участвует в энергообеспечении. Предполагают, что янтарная кислота выступает как паракринный агент, активирующий перциты, обеспечивающий синтез компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в метаболизме и регенерации клеток печеночной паренхимы.

Незаменимая аминокислота метионин в составе Ремаксол® реализует гепатотропную векторность препарата, обеспечивает синтез структурных, функциональных и сократительных белков, обладает непрямым антиоксидантным действием, подавляет LPS-зависимые воспалительные процессы [5, 6].

Другой компонент Ремаксол® – инозин, являясь структурным предшественником АТФ, увеличивает содержание общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза как макроэргов (АТФ и ГТФ), так и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ) и нуклеиновых кислот [5]. Важно, что активация аденозиновых А2А-рецепторов инозином повышает толерантность гепатоцитов к гипоксии и предотвращает ишемически-реперфузионные поражения печени [7].

РИСУНОК 3 Приросты продаж топ-5 гепатопротекторов для парентерального введения в 2017 г. к 2016 г. в натуральном выражении, % упак.



Источник: IQVIA

В свою очередь, никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы и обладает свойствами нестероидного анаболика, ускоряющего репаративную регенерацию гепатоцитов [5]. Известно, что никотинамид замедляет формирование стеатоза печени, предотвращает окислительные и воспалительные изменения, вызванные высоким потреблением углеводов [8]. Благодаря такому составу Ремаксол® может использоваться в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах. Наиболее выраженное действие препарата установлено при вирусных (хронический вирусный гепатит С), лекарственных (противотуберкулезными агентами) и токсических (этанолом и суррогатами) поражениях печени [5]. Ремаксол® безопасен и хорошо переносится пациентами. Основным показанием к его применению являются заболевания, сопровождающиеся поражением печени, а также интоксикация организма различной степени [3].

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ

Препарат Ремаксол® имеет солидную доказательную базу. Эффективность его применения при разных

патологиях печени (вирусные, токсические, алкогольные и лекарственные гепатиты [9]) подтверждена в целом ряде клинических исследований. Установлено, что на фоне применения этого препарата наблюдается более выраженное снижение метаболических расстройств: увеличивается кратность снижения цитолитических ферментов и холестатических факторов; улучшается белок-синтезирующая функция печени и липидный обмен.

Особое место препарат Ремаксол® занимает в схемах лечения больных, проходящих курс химиотерапии. В частности, он нивелирует эффект снижения чувствительности злокачественной опухоли к дальнейшему лечению на фоне проведения химиотерапии.

По словам Ольги Конопацковой, профессора кафедры факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета (СГМУ) им. В.И. Разумовского Минздрава России, применение препарата Ремаксол® в качестве сопроводительной терапии уменьшает гепатотоксичность химиотерапии, что проявляется более быстрой и выраженной нормализацией показателей печеночной активности, и улучшает качество жизни пациентов за счет повышения

социальной, эмоциональной и физической активности. Исходя из сказанного, препарат Ремаксол® можно рекомендовать для широкого применения [3].

С ПОЗИЦИЙ РЫНКА

По данным IQVIA, объем рынка гепатопротекторов для парентерального введения¹ по итогам 2017 г. достиг 3,3 млрд руб. в ценах закупки, или 2,9 млн упаковок, увеличившись по сравнению с 2016 г. на 21% в стоимостном выражении и на 19% в натуральном (рис. 1).

Наибольшая доля продаж на рынке приходится на препараты адеметионина, фосфолипиды, а также на комбинацию янтарной кислоты, меглумина, инозина, метионина и никотинамида, представленную препаратом Ремаксол®. К слову, препарат Ремаксол® не только входит

¹ Учитывались объемы продаж препаратов EpiMRA-группы A05B, предназначенных для парентерального введения.

в топ-3 парентеральных гепатопротекторов (рис. 2), но и демонстрирует самый высокий прирост продаж среди всех групп ЛС сегмента (по данным за 2017 г. к 2016 г. в упаковках, рис. 2) и среди топ-5 самых

востребованных брендов (рис. 3). По данным компании IQVIA, по итогам 2017 г. было реализовано свыше 574 тыс. упаковок препарата Ремаксол® на сумму более 201 млн руб. в ценах закупки.



ИСТОЧНИКИ

1. Балукова Е.В. с соавт. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение, 2018, 1(1): 35-40.
2. Ильченко ЛЮ., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Архив внутренней медицины, 2016, 2(28): 16-21.
3. Место гепатопротекторов в сопровождающей терапии онкологических заболеваний. XXI Российский онкологический конгресс. Эффективная фармакотерапия, 2018, 5.
4. Новый инфузионный гепатопротектор Ремаксол. Поликлиника, 2012, 4.

5. Куркина И.А., Маевская М.В., Тихонов И.Н., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Инфузионная терапия при хронических заболеваниях печени. Рос. Журн. гастроэнтерол. Гепатол. колопроктол., 2018, 28(3): 81-87.
6. Zhang Q, White H.M. Regulation of inflammation, antioxidant production, and methyl-carbon metabolism during methionine supplementation in lipopolysaccharide-challenged neonatal bovine hepatocytes. J Dairy Sci, 2017, 100(10).
7. Gomez G, Sitkovsky MV. Differential requirement for A2a and A3 adenosine receptors for the protective effect of inosine in vivo. Blood, 2003, 102: 4472-4478.
8. Postic C. Therapeutic Potential of Nicotinamide Adenine Dinucleotide for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology, 2016, 63(4).
9. Инструкция по применению к препарату Ремаксол.



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.