

Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени

В.В. Стельмах^{✉1}, А.А. Коваленко², В.Б. Попова³, Ю.П. Успенский⁴, В.Г. Морозов⁵, Т.Н. Беликова⁶, В.В. Рафальский⁷, Е.А. Антонова⁸

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

³ООО «Медицинский центр "Реавита Мед СПб"», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ООО «Медицинская компания "Гепатолог"», Самара, Россия;

⁶ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница №1», Тольятти, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

⁸АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценка безопасности и эффективности применения препарата Ремаксол® раствор для инфузий по сравнению с S-аденозил-L-метионином в парентеральной лекарственной форме у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени различной этиологии.

Материалы и методы. В условиях мультицентрового открытого сравнительного исследования 317 пациентов 18–65 лет рандомизированы в 2 группы: пациенты основной группы ($n=168$) получали внутривенно Ремаксол®, раствор для инфузий, 400 мл, пациенты контрольной группы ($n=149$) – Гептрал® 800 мг. Длительность терапии составила 10 дней. Критерием эффективности стала доля пациентов в группе, ответивших на терапию, по динамике лабораторных показателей функционального состояния печени: снижение уровня γ -глутамил-транспептидазы не менее чем на 40% от исходного, и/или щелочной фосфатазы не менее чем на 30% от исходного, и/или общего билирубина не менее чем на 30% от исходного к концу терапевтического курса.

Результаты. Ответили на терапию препаратом Ремаксол® 51% пациентов, препаратом Гептрал® – 44,9% ($p=0,303$), при этом значение нижней границы 95% одностороннего доверительного интервала для разности значений долей ответчиков (-4,01%) превысило заданный протоколом уровень, что позволило считать доказанной гипотезу меньшей эффективности и утверждать, что Ремаксол® в дозировке 400 мл/сут продемонстрировал схожую эффективность с Гептралом в дозировке 800 мг/сут у пациентов с внутрипеченочным холестазом на фоне хронических диффузных заболеваний печени. В обеих группах лечения выявлена сопоставимая положительная динамика по уровням трансаминаз, общего билирубина и выраженности кожного зуда. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте нежелательных явлений, имеющих определенную связь с препаратом, не выявлено.

Заключение. Обосновано включение Ремаксола в схему патогенетической терапии пациентов с внутрипеченочным холестазом, нуждающихся в медикаментозной гепатопротекции.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, гепатопротектор, метионин, Ремаксол, Гептрал, хронические заболевания печени

Для цитирования: Стельмах В.В., Коваленко А.А., Попова В.Б., Успенский Ю.П., Морозов В.Г., Беликова Т.Н., Рафальский В.В., Антонова Е.А. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. Терапевтический архив. 2021;93(12):1470–1476. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266

ORIGINAL ARTICLE

The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases

Viktoriia V. Stel'makh^{✉1}, Aleksey L. Kovalenko², Veronika B. Popova³, Yury P. Uspenskiy⁴, Viacheslav G. Morozov⁵, Tatiana N. Belikova⁶, Vladimir V. Rafalskiy⁷, Elizaveta A. Antonova⁸

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Стельмах Виктория Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(911)966-81-10; e-mail: lednik-07@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7942-1227

Коваленко Алексей Леонидович – д-р биол. наук, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова». ORCID: 0000-0003-3695-2671

Попова Вероника Борисовна – канд. мед. наук, ген. дир. ООО «Медицинский центр "Реавита Мед СПб"». ORCID: 0000-0001-8235-5654

Успенский Юрий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0001-6434-1267

✉**Viktoriia V. Stel'makh.** E-mail lednik-07@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7942-1227

Aleksey L. Kovalenko. ORCID: 0000-0003-3695-2671

Veronika B. Popova. ORCID: 0000-0001-8235-5654

Yury P. Uspenskiy. ORCID: 0000-0001-6434-1267

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Golikov Scientific Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

³Medical center "Reavita Med SPb", Saint Petersburg, Russia;

⁴Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Medical company "Hepatologist", Samara, Russia;

⁶Togliatti City Clinical Hospital N°1, Togliatti, Russia;

⁷Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

⁸"Modern Medical Technologies" Clinic, St. Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the safety and efficacy of Remaxol[®], solution for infusion, compared with parenteral form of S-adenosyl-L-methionine, in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis syndrome accompanying chronic diffuse liver diseases of various etiology.

Materials and methods. In a multicenter open-label comparative study of the safety and efficacy of Remaxol[®] (inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid) 317 patients aged 18 to 65 years were randomized into 2 groups: patients of the experimental group ($n=168$) received intravenous Remaxol[®], solution for infusion, 400 ml, and patients of the control group ($n=149$) – Heptral[®] (S-adenosyl-L-methionine) 800 mg. The duration of treatment was 10 days. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients who responded to therapy, as demonstrated by dynamics of laboratory parameters of liver functional status: decrease in gamma glutamyl transpeptidase level by $\geq 40\%$, and/or alkaline phosphatase level by $\geq 30\%$, and/or decrease total bilirubin level by $\geq 30\%$ from baseline by the end of the treatment course.

Results. The proportion of responders was 51% in the Remaxol[®] group vs. 44.9% in the Heptral[®] group ($p=0.303$); the lower limit of the one-sided 95% confidence interval for the difference in the proportions of responders was -4.01% , which exceeds the non-inferiority margin pre-defined by the study protocol, thus, the non-inferiority hypothesis was proven, i.e. Remaxol at a dose of 400 ml/day demonstrates similar efficacy to Heptral at a dose of 800 mg/day in patients with intrahepatic cholestasis syndrome associated with chronic diffuse liver diseases. Similar positive trends in the levels of transaminases, total bilirubin and the severity of pruritus were revealed in both treatment groups. We did not reveal statistically significant between-group differences in the frequency of adverse events definitely related to the study treatment.

Conclusion. Administration of Remaxol[®] as a part of the pathogenetic therapy of patients with intrahepatic cholestasis syndrome who need hepatoprotection is justified.

Keywords: intrahepatic cholestasis, hepatoprotector, methionine, Remaxol, Heptral, chronic liver disease

For citation: Stel'makh VV, Kovalenko AL, Popova VB, Uspenskiy YuP, Morozov VG, Belikova TN, Rafalskiy VV, Antonova EA. The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(12):1470–1476. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266

Введение

Синдром внутрипеченочного холестаза (ВПХ) встречается все чаще в связи с увеличением распространенности хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), индуцированных алкоголем, вирусами, лекарственными средствами, нарушениями обмена веществ [1]. С синдромом ВПХ связывают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи, возникающих под воздействием генетических, аутоиммунных, инфекционных, метаболических, токсических, лекарственных и других факторов, нарушающих работу мембранных транспортеров [2, 3]. В зависимости от этиологии ХДЗП, синдром ВПХ диагностируется с разной частотой: от 78,1% у больных с лекарственными поражениями до 17,9% у пациентов с метаболическими поражениями печени [3]. У ряда пациентов симптомами ВПХ (кожный зуд различной выраженности, желтуха) становятся ведущими, приводя к ухудшению течения заболевания печени и снижению эффективности применения этиотропных препаратов [4].

К наиболее чувствительным показателям лабораторной диагностики холестатического синдрома относятся повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), в ряде случаев отмечаются увеличение концентрации общего и конъюгированного билирубина, изменение липидного спектра сыворотки крови [1]. Лечение синдрома ВПХ должно включать в себя воздействие не только на этиологический фактор, но и на

основные патогенетические механизмы с целью восстановления нарушенного транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и купирования симптомов заболевания [5–8].

Невысокая эффективность существующей этиотропной и патогенетической терапии ХДЗП, сопровождающегося синдромом ВПХ, диктует необходимость ее оптимизации. Одним из перспективных патогенетических подходов является использование сукцинатсодержащих препаратов, улучшающих функцию митохондриальных мембран и окислительное фосфорилирование, снижающих выраженность тканевой гипоксии и нарушений клеточного обмена и оказывающих гепатотропное действие [9, 10].

Согласно опубликованным данным, клинические эффекты Ремаксола (ООО «НТФФ "Полисан"», Санкт-Петербург) при ХДЗП различной этиологии превосходят эффекты традиционно используемых препаратов, способствуя восстановлению функционального состояния печени, нормализации липидного и пигментного обмена, повышению качества жизни пациентов [9, 11–13]. Благодаря входящим в состав Ремаксола компонентам, являющимся естественными метаболитами организма (янтарная кислота, инозин, никотинамид, метионин), препарат оказывает гепатотропное действие, оптимизируя утилизацию кислорода на клеточном уровне, стимулируя синтез эндогенного адеметионина, повышая показатели системы глутатиона, усиливая регенеративные процессы в печени

Морозов Вячеслав Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., дир. ООО «МК "Гепатолог"». ORCID: 0000-0002-4451-7891

Беликова Татьяна Николаевна – зам. глав. врача ГБУЗ СО ТГКБ №1. ORCID: 0000-0002-8662-9373

Рафальский Владимир Витальевич – д-р мед. наук, проф., дир. Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». ORCID: 0000-0002-2503-9580

Антонова Елизавета Андреевна – врач-терапевт, клинический фармаколог АО «Современные медицинские технологии». ORCID: 0000-0002-5455-299X

Viacheslav G. Morozov. ORCID: 0000-0002-4451-7891

Tatiana N. Belikova. ORCID: 0000-0002-8662-9373

Vladimir V. Rafalskiy. ORCID: 0000-0002-2503-9580

Elizaveta A. Antonova. ORCID: 0000-0002-5455-299X

[11, 14, 15]. Препарат Ремаксол[®], раствор, для инфузий применяется при нарушениях функции печени вследствие острого и хронического ее повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты), а также в комплексном лечении вирусных гепатитов (дополнительно к этиотропной терапии).

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препарата Ремаксол[®] раствор для инфузий, по сравнению с S-аденозил-L-метионином в парентеральной лекарственной форме для лечения пациентов с синдромом ВПХ при ХДЗП.

Материалы и методы

Мультицентровое открытое сравнительное контролируемое рандомизированное исследование безопасности и эффективности препарата Ремаксол[®] (раствор для инфузий) у пациентов с синдромом ВПХ при ХДЗП различной этиологии (REM-Chol-III-16) III фазы одобрено Минздравом России 03.04.2017 (разрешение №184) и проведено на базе 27 исследовательских центров. В исследование включались больные с ХДЗП, сопровождающимся синдромом ВПХ, в возрасте от 18 до 65 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и соответствующие основным критериям включения:

- 1) диагноз ХДЗП с синдромом ВПХ (алкогольная болезнь печени, токсическое поражение печени, фиброз печени, склероз печени, жировая дегенерация печени, хронический вирусный гепатит В, С либо другой хронический вирусный гепатит);
- 2) ГГТП ≥ 3 значений верхней границы нормы (ВГН) и/или ЩФ $\geq 1,5$ ВГН;
- 3) согласие ограничить употребление алкоголя или полное воздержание от него на период проведения исследования.

В исследование не включались пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, женщины в период беременности и лактации, а также лица, имеющие хотя бы один из следующих критериев не включения: цирротическая стадия ХДЗП; гипербилирубинемия выше 100 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) и/или аспаратаминотрансфераза (АСТ) > 10 ВГН; антинуклеарные и/или антимитохондриальные антитела в диагностическом титре; анамнестические сведения о хронической болезни почек С4–С5 и/или скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин; подагра, с необходимостью назначения лекарственных средств, снижающих уровень мочевой кислоты; гиперчувствительность к любому компоненту и/или непереносимость любого компонента исследуемого препарата/препарата сравнения.

Исследование проводилось под контролем Совета по этике при Минздраве России в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), и действующими в Российской Федерации нормативными документами. Исследование носило сравнительный характер и проводилось в параллельных группах. Рандомизация осуществлялась методом конвертов в соотношении 1:1, использован метод блоковой рандомизации с фиксированным размером блока в каждом исследовательском центре. Участники исследования получали либо исследуемый препарат Ремаксол[®] раствор для инфузий 400 мл, либо препарат сравнения Гептрал[®] (S-аденозил-L-метионин в парентеральной лекарственной форме, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения) 800 мг. Исследование состояло из пе-

риода скрининга (20 дней), периода терапии (10 дней) и периода наблюдения (4 нед после окончания терапии). Введение препаратов осуществлялось в исследовательских центрах под контролем врача-исследователя.

Всем пациентам проводились лабораторные тесты, необходимые для верификации этиологии заболевания, а также для проверки критериев не включения (поверхностный антиген вируса гепатита В – HBsAg, анти-HCV, железо сыворотки крови, церулоплазмин, антинуклеарные, антимитохондриальные антитела и др.), оценивалась выраженность кожного зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в баллах от 0 до 10, в динамике регистрировались показатели витальных функций, биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин, мочевая кислота, общий холестерин, триглицериды), клинического анализа крови, общего анализа мочи, ЭКГ, ультразвуковые исследования органов брюшной полости.

Первичным критерием оценки эффективности была доля пациентов, ответивших на терапию, по лабораторным показателям функционального состояния печени: снижение уровня ГГТП не менее чем на 40% от исходного, и/или снижение уровня ЩФ не менее чем на 30% от исходного, и/или снижение уровня общего билирубина не менее чем на 30% от исходного к концу терапевтического курса. Вторичными критериями оценки эффективности были динамика лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов), а также динамика выраженности кожного зуда по результатам ВАШ по сравнению с исходными показателями и/или между визитами терапии. Оценку безопасности проводили на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), анализа клинически значимых изменений лабораторных показателей, данных физического обследования, инструментальных методов диагностики, предусмотренных протоколом исследования.

Статистический анализ. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае соответствия нормальному распределению для сравнения значений количественных показателей, полученных в конце терапевтического курса, использован t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а сравнение значений количественных показателей между группами в рамках одного визита проведено с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки динамики количественных показателей между визитами терапии в рамках одной группы использован критерий Фридмана либо дисперсионный анализ для повторных измерений. Для качественных переменных сравнение частот между группами проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или, если применимо, с помощью точного критерия Фишера. Для тестирования гипотезы «не меньшей эффективности» тестового препарата по сравнению с препаратом сравнения при уровне значимости 5% для обеспечения мощности 80% размер выборки рассчитан для первичного критерия эффективности с учетом параллельного дизайна, схемы рандомизации 1:1, принятой границы не меньшей эффективности 5% и составил 316 пациентов. Для доказательства гипотезы «не меньшей эффективности» исследуемого препарата было необходимо, чтобы нижняя граница 95% одностороннего доверительного интервала (ДИ) для разности значений пропорций первичного критерия эффективности была выше рассчитанной границы -19%. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

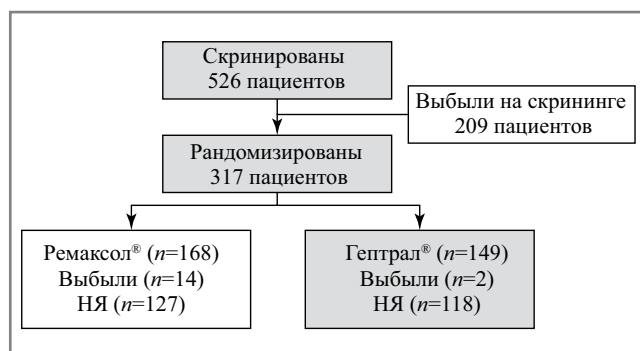


Рис. 1. Блок-схема распределения пациентов в клиническом исследовании.

Fig. 1. Block diagram of patient distribution in a clinical trial.

Результаты

Пациенты исследования ($n=317$) были случайным образом распределены в одну из двух групп: в группу терапии препаратом Ремаксол® ($n=168$) либо в группу терапии препаратом Гептрал® ($n=149$); рис. 1. Приверженность лечению составила 100%.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным исходным параметрам (табл. 1). Результаты оценки лабораторных тестов, применяемых для верификации этиологии заболевания, не выявили межгрупповых статистически значимых различий. Хронический гепатит на фоне употребления алкоголя выявлен у 36 (24,16%) пациентов, получавших Гептрал®, и у 49 (29,17%) пациентов, получавших Ремаксол® ($p=0,316$).

Результаты оценки первичного критерия эффективности. Доли пациентов, ответивших на терапию, были сопоставимы в группах терапии как в отдельности для показателей ГГТП, ЩФ и общего билирубина, так и для достижения пациентами любого из этих показателей (табл. 2). При оценке не меньшей эффективности нижняя граница 95% одностороннего ДИ для разности значений пропорций первичного критерия эффективности составила -4,01%, это превышает заданный уровень -19%, что свидетельствует о не меньшей эффективности препарата Ремаксол® в сравнении с препаратом Гептрал® в отношении динамики лабораторных показателей функции печени при синдроме ВПХ.

Результаты оценки вторичных критериев эффективности представлены в табл. 3. В группе терапии препаратом Ремаксол® снижение уровня общего билирубина было более существенным как на 11-й день – на 32,5%, так и на 38-й день – на 28,1%, в то время как в группе Гептрала – на 24,3 и 14,2% соответственно. Степень снижения уровня ГГТП в группах лечения препаратами Гептрал® и Ремаксол® составила на 11-й день 18,9 и 19,6%, на 38-й – 12,9 и 21,1% соответственно.

Дополнительный анализ данных показал, что в обеих группах исследования у пациентов с исходно повышенным уровнем ГГТП, который выявлен у 98,6% пациентов, получавших Гептрал®, и у 99,3% пациентов, получавших Ремаксол®, зарегистрирована значимая по сравнению с данными на скрининге степень снижения этого показателя после окончания курса терапии (18,9 и 19,6%) в группах лечения препаратами Гептрал® и Ремаксол® соответственно. При этом в группе Ремаксол® наблюдался более устойчивый антихолестатический эффект: степень снижения этого показателя составила 21,1%, в то время как в груп-

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели исследуемых больных

Table 1. Demographic and anthropometric indicators of the studied patients

	Гептрал® ($n=149$)	Ремаксол® ($n=168$)	p
Возраст, лет*	48,03 [46,25, 49,8]	50,22 [48,54, 51,91]	0,087
Масса тела, кг*	80,24 [77,79, 82,69]	79,77 [77,49, 82,05]	0,900
Индекс массы тела, кг/м ² *	30,08 [26,43, 33,74]	27,68 [27,01, 28,36]	0,340
Мужской пол	49 (33%)	67 (40%)	0,202

*Данные представлены в формате: среднее [95% ДИ].

Таблица 2. Доля пациентов, ответивших на терапию, в группах лечения

Table 2. Proportion of patients who responded to therapy in treatment groups

	Гептрал® ($n=147$), абс. (%)	Ремаксол® ($n=157$), абс. (%)	p
Снижение уровня ГГТП \geq 40%	51 (34,7)	63 (40,1)	0,345
Снижение уровня ЩФ \geq 30%	24 (16,3)	40 (25,5)	0,067
Снижение уровня общего билирубина \geq 30%	31 (21,1)	39 (24,8)	0,496
Снижение уровня ГГТП \geq 40%, или ЩФ \geq 30%, или общего билирубина \geq 30%	66 (44,9)	80 (51,0)	0,303

пе Гептрала степень снижения этого показателя несколько уменьшилась (до 12,9%).

При оценке выраженности кожного зуда наблюдалась положительная динамика в виде статистически значимых различий между исходными показателями ВАШ на скрининге и последующих визитах исследования в обеих группах терапии; межгрупповые различия отсутствовали (табл. 4).

Оценка безопасности применяемой терапии проводилась у 317 пациентов. Статистически значимых межгрупповых различий по количеству и серьезности зарегистрированных НЯ не обнаружено (табл. 5), что свидетельствует об отсутствии существенных различий профилей безопасности исследуемых препаратов.

Обсуждение

Основным результатом проведенного мультицентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования является доказательство не меньшей эффективности препарата Ремаксол® (400 мл 1 раз в день на протяжении 10 дней) по сравнению с препаратом Гептрал® (800 мг 1 раз в день на протяжении 10 дней) в отношении клинических и лабораторных проявлений синдрома ВПХ при ХДЗП. Оба препарата способствовали достижению клинического ответа на терапию, что определялось как снижение уровня ГГТП не менее чем на 40% от исходного,

Таблица 3. Динамика основных биохимических показателей крови в исследуемых группах**Table 3. Dynamics of the main biochemical parameters of blood in the studied groups**

Показатель	Группа	Скрининг	1-й день	6-й день	11-й день	38-й день	p*
ГГТП, ЕД/л	Гептрал®	335,18 [292,81, 377,56]	305,01 [261,67, 348,34]	278,73 [237,16, 320,3]	239,73 [204,6, 274,86]	257,46 [218,01,296,9]	<0,001
	Ремаксол®	360,35 [308,53, 412,17]	332,23 [283,92, 380,53]	277,45 [231,5, 323,41]	263,64 [218,16,309,11]	259,12 [209,65,308,6]	<0,001
ЩФ, ЕД/л	Гептрал®	146,6 [127,39, 165,81]	141,38 [123,62, 159,14]	134,56 [117,61,151,52]	132,89 [114,19,151,58]	133,47 [115,46,151,49]	<0,001
	Ремаксол®	158,14 [134,62, 181,66]	148,2 [125,31, 171,1]	146,39 [121,37,171,42]	140,74 [112,72,168,77]	146,36 [116,87,175,85]	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	Гептрал®	12,56 [10,89, 14,23]	11,74 [10,18, 13,30]	11,93 [10,55, 13,31]	10,64 [9,15, 12,13]	13,13 [9,68, 16,58]	0,012
	Ремаксол®	14,56 [14,03, 15,09]	13,68 [12,14, 15,22]	11,96 [10,68, 13,24]	11,69 [10,50, 12,88]	13,14 [12,04, 14,5]	<0,001
АЛТ, ЕД/л	Гептрал®	75,56 [65,6, 85,52]	67,98 [58,77, 77,19]	67,74 [57,96, 77,53]	64,38 [54,76, 74]	65,61 [51,97, 79,26]	0,001
	Ремаксол®	76,88 [68,32, 85,44]	71,08 [62,38, 79,78]	63,83 [55,51, 72,15]	65,7 [57,06, 74,35]	59,91 [51,28, 68,54]	<0,001
АСТ, ЕД/л	Гептрал®	66,73 [57,75, 75,7]	62,34 [53,09, 71,59]	60,89 [52,33, 69,45]	55,6 [48,08, 63,12]	64,16 [49,32, 78,99]	0,064
	Ремаксол®	66,55 [59,58, 73,52]	68,81 [59,98, 77,63]	54,93 [48,65, 61,22]	54,58 [47,96, 61,19]	53,3 [45,99, 60,62]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	Гептрал®	5,52 [5,3, 5,74]	5,49 [5,28, 5,7]	5,49 [5,28, 5,7]	5,3 [5,1, 5,5]	5,53 [5,32, 5,75]	0,011
	Ремаксол®	5,43 [5,21, 5,66]	5,35 [5,11, 5,59]	5,46 [5,26, 5,66]	5,34 [5,13, 5,54]	5,58 [5,33, 5,83]	0,239

Примечание. Данные представлены в формате: среднее [95% ДИ].

*Тест Фридмана/ANOVA для повторных измерений, непосредственно после окончания курса введения препаратов по сравнению с показателем на скрининге и на 1-й день.

Таблица 4. Результаты оценки выраженности кожного зуда по ВАШ**Table 4. The results of assessing the severity of itching according to visual analogue scale**

Показатель	Группа	Скрининг	1-й день	6-й день	11-й день	38-й день
Выраженность кожного зуда по ВАШ	Гептрал®	1,7±2,26	1,33±1,98*	0,95±1,79*	0,98±1,96*	1,08±2,08*
	Ремаксол®	1,64±2,29	1,51±2,24	0,83±1,68*	0,52±1,3*	0,59±1,38*

*p<0,001 (тест Стьюдента для повторных измерений).

Таблица 5. Частота НЯ у исследуемых больных**Table 5. The frequency of adverse events in the studied patients**

Показатель	Гептрал®	Ремаксол®	p
Число зарегистрированных НЯ (процент от общего количества)	118 (48,16%)	127 (51,84%)	0,609 (биномиальный критерий)
Число серьезных НЯ (процент от количества НЯ по группе)	1 (0,85%)	0 (0%)	0,482
<i>Связь с исследуемым препаратом</i>			
Не связано	31 (26,3%)	23 (18,1%)	
Связь условная	14 (11,9%)	10 (7,9%)	
Связь сомнительна	15 (12,7%)	20 (15,8%)	
Связь возможна	33 (28%)	60 (47,2%)	0,017
Вероятно, связано	17 (14,4%)	8 (6,3%)	
Определенно связано	8 (6,8%)	6 (4,7%)	

и/или снижение уровня ЩФ не менее чем на 30% от исходного, и/или снижение уровня общего билирубина не менее чем на 30% от исходного к концу терапевтического курса по сравнению с исходными данными или между визитами у значительного числа пациентов (51% в группе Ремаксолла и 45% в группе Гептрала). Анализ вторичных показателей эффективности выявил схожую в обеих исследуемых группах позитивную динамику по сравнению с исходными показателями по 3 из 4 вторичных критериев: динамики показателей трансаминаз, общего билирубина и выраженности кожного зуда по сумме баллов ВАШ, что свидетельствует о сопоставимой эффективности сравниваемых препаратов. Наряду с этим установлено отсутствие существенных различий профилей безопасности у исследуемых больных.

Ранее продемонстрировано, что при ХДЗП любой этиологии наблюдается снижение продукции адеметионина, сопровождающееся сокращением содержания фосфолипидов в гепатоцеллюлярных мембранах, падением активности белков-переносчиков, что нарушает текучесть мембран и транспорт компонентов желчи, уменьшением клеточных запасов тиолов и сульфатов, которые обладают детоксикационным и антиоксидантным эффектом, их дефицит в конечном итоге способствует развитию цитолиза гепатоцитов при холестазах любого генеза [16, 17]. Клинические преимущества применения S-адеметионина, такие как устранение кожного зуда, улучшение биохимических показателей функции печени у пациентов с ВПХ, показаны в условиях рандомизированных клинических исследований и успешно используются на практике [8]. Таким образом, продемонстрированная в результате проведенного исследования не меньшая эффективность препарата Ремаксол® в сравнении с оригинальным препаратом Гептрал®, содержащим S-адеметионин, служит основанием для того, чтобы рекомендовать его применение при ВПХ у пациентов с ХДЗП различной этиологии.

Ограничением проведенного исследования является открытый дизайн, что связано с невозможностью маскировки препаратов, имеющих различные формы выпуска. Тем не менее важно отметить, что в качестве критериев эффективности приняты лабораторные показатели, оценка которых не является субъективной и мало подвержена влиянию расщепления пациента и исследователя.

Заключение

Результаты, полученные при проведении многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования III фазы, свидетельствуют о положительном эффекте терапии препаратом Ремаксол® на показатели функционального состояния печени у пациентов с синдромом ВПХ при ХДЗП различной этиологии, установлены выраженный гепатотропный и антихолестатический эффекты. При сопоставимом профиле безопасности эффективность препарата

Ремаксол® в дозировке 400 мг/сут не уступает препарату Гептрал® в дозировке 800 мг/сут, а по некоторым исследованным параметрам имеет перед ним преимущество. Это делает обоснованным включение Ремаксолла в число препаратов, обеспечивающих комплексный патогенетический подход при лечении пациентов с синдромом ВПХ различной этиологии, нуждающихся в эффективной медикаментозной гепатопротекции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективам Е.Л. Беляевой (СПб ГБУЗ «Городская больница №26»), А.Н. Галустян (ООО «БиоЭж»), Ч.С. Павловой (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)), О.И. Тарасовой (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»), А.В. Фроловой (Ассоциация «Региональный медицинский центр "Открытая медицина"»), М.В. Маевской (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)), Н.И. Гейвандовой (ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России), К.А. Захаровой (ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность»), Е.В. Бородулиной (ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН), С.А. Родыгиной (СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №43»), С.П. Троцюк (ООО «Астарта»), А.П. Жарковой (ООО «Медэксперт плюс»), В.В. Горбаковой (ООО «Клиника профессора Горбакова»), О.Е. Кроповой (ФГБУ «Поликлиника №5» Управления делами Президента РФ), Ю.А. Пройдисвет (ООО «Экс севен клиникал ресеч»), О.В. Заварзиной (ГАУЗ «Энгельсская городская клиническая больница №1»), М.В. Дворкиной (БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»), А.С. Соломагиной (ООО «Семейная поликлиника №4»), И.В. Балабану (ООО «Аврора»), С.В. Теплых (ООО «Профессорская клиника»), О.Б. Ершовой (ООО «Центр медицинских консультаций и исследований "Практика"»).

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «НТФФ «Полисан». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by the LLO Polysan. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

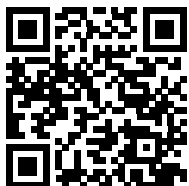
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВГН – верхняя граница нормы
ВПХ – внутрипеченочный холестаз

ГТП – γ-глутамилтранспептидаза
ДИ – доверительный интервал
НЯ – нежелательное явление
ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза. М., 2013 [Ivashkin VT, Shirokova EN, Maevskaya MV, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu kholestaza*. Moscow, 2013 (in Russian)].
- Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005 [Podymova SD. *Bolezni pecheni*. Moscow: Medicina, 2005 (in Russian)].
- Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К. Внутривнутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;2:58-67 [Golovanova EV, Petrakov AV, Noskova KK. Intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; 2: 58-67 (in Russian)].
- Мишушкин О.Н. Лечение основных проявлений болезней печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 1996;1:4-8 [Minushkin ON. Treatment of the main manifestations of liver disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1996;1:4-8 (in Russian)].
- Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с гастроэнтерологическими кластерами метаболического синдрома, ассоциированными с явлениями холестаза. *Медицина: теория и практика*. 2018;3(1):96-7 [Uspensky YuP., Baryshnikova NV, Fominykh YuA. Experience of using ursodeoxycholic acid in patients with gastroenterological clusters of metabolic syndrome associated with cholestasis. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018;3(1):96-7 (in Russian)]
- Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th Blackwell Sci. Publications. Oxford, 1997; p. 217-38.
- Almasio P, Bortolini M, Pagliaro L, Coltorti M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Drugs*. 1990;40(3):111-23. DOI:10.2165/00003495-199000403-00011
- Frezza M. A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Ital Med Interna Organo Uff Della Soc Ital Med Interna*. 1993;8:48-51.
- Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени. *Клиническая медицина*. 2010;1(88):62-6 [Sologub TV, Goryacheva LG, Sukhanov DS, et al. Hepatoprotective activity of Remaxol in chronic liver damage. *Klinicheskaya meditsina*. 2010;1(88):62-6 (in Russian)].
- Стедьмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатопротекторного препарата Ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):67-72 [Stelmakh VV, Kozlov VK, Ivanova VF, Samusenko IA. The efficacy of the hepatoprotective infusion drug Remaxol in the pathogenetic therapy of chronic viral hepatitis at the cirrhotic stage. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(8):67-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587867-72
- Стедьмах В.В., Некрасова А.С., Козлов В.К., и др. Эффективность комбинированной терапии сукцинат содержащими лекарственными препаратами неалкогольной жировой болезни печени. *Клиническая медицина* 2016;11(94):836-42 [Stelmakh VV, Nekrasova AS, Kozlov VK, et al. Efficiency of combination therapy with succinate containing medicinal products of non-alcoholic fatty liver disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;11(94):836-42 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2016-94-11-836-842
- Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(2):16-21 [Ilchenko LYu, Okovityy SV. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2016;6(2):16-21 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21
- Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение Ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):43-6 [Filippova NV, Barylnik YuB, Shuldyakov AA. The use of Remaxol as a hepatoprotector in long-term psychopharmacotherapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):43-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911901143
- Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Суханов Д.С., и др. Ремаксол – препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;1(74):32-5 [Kovalenko AL, Petrov AYu, Sukhanov DS, et al. Remaxol is a drug for restoring the antioxidant defense system in case of liver damage by cyclophosphamide in experiment. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;1(74):32-5 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2011-74-1-32-35
- Суханов Д.С., Петров А.Ю., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Индукция S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(1):32-5 [Sukhanov DS, Petrov AYu, Kovalenko AL, Romantsov MG. Induction of S-adenosyl-L-methionine in hepatocytes during pharmacotherapy of toxic and drug-induced liver lesions in experiment. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;74(1):32-5 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2011-74-10-34-38
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Внутривнутрипеченочный холестаз: от патогенеза до лечения. *Практикующий врач*. 1998;13:20. [Yakovenko EP, Grigoriev PYa, Agafonova NA, Yakovenko AV. Intrahepatic cholestasis: from pathogenesis to treatment. *Praktikuyushchiy vrach*. 1998;13:20 (in Russian)].
- Bogert PT, LaRusso NF. Cholangiocyte biology. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(3):299-305. DOI:10.1097/MOG.0b013e3280b079fb

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021



OMNIDOCTOR.RU