



<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» – Петербургский институт ядерной физики

<sup>3</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии Российской академии наук

<sup>4</sup> Институт токсикологии ФМБА России

# Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении

Е.И. Дрогомирецкая<sup>1,2</sup>, А.П. Трашков<sup>2,3</sup>, А.Л. Коваленко<sup>4</sup>, В.К. Балашов<sup>1</sup>, М.А. Бобраков<sup>1</sup>, Е.А. Ерохина<sup>1</sup>, А.Н. Круглов<sup>1</sup>, В.В. Стельмах<sup>1</sup>, Э.Э. Топузов<sup>1</sup>, Д.М. Ризаханов<sup>1</sup>, С.Н. Джанбулатов<sup>1</sup>, Я.Д. Бараков<sup>1</sup>, А.М. Зайцева<sup>1</sup>, И.Е. Свиридов<sup>1</sup>, Ю.В. Сухарева<sup>1</sup>, О.А. Терентьева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Елена Ивановна Дрогомирецкая, drogomir@yandex.ru

*В клинико-экспериментальной работе представлен опыт применения отечественного препарата Ремаксол®, предназначенного для лечения пациентов с поражениями печени. Ремаксол® – сбалансированный инфузионный раствор с метаболическим действием. Под влиянием Ремаксола ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргов, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты. Экспериментальная часть работы выполнена на модели колоректального рака с применением препарата платины. Показано, что Ремаксол® не потенцирует рост опухоли на фоне химиотерапии и не усиливает побочные эффекты препаратов платины. В клинической части работы продемонстрирована эффективность сбалансированного инфузионного препарата Ремаксол® как гепатопротектора у пациентов, страдающих колоректальным раком и раком желудка и получающих химиотерапию с включением препаратов платины.*

**Ключевые слова:** химиотерапия, колоректальный рак, рак желудка, гепатотоксичность, поддерживающая терапия, сопроводительная терапия, Ремаксол

## Введение

За последние 15 лет значительно возросла доля низкодифференцированных форм абдоминального рака, характеризующихся агрессивным течением, инфильтративным типом роста, ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием. Кроме того, увеличился удельный вес онкологических пациентов, получивших или получающих хирургическое лечение, химио-, иммунотерапию, таргетную, лучевую терапию, находящихся на длительной нутритивной поддержке и симптоматической терапии. Среди них возросло также количество пациентов пожилого и старческого возраста с диссеминированными формами рака. Почти у 2/3 оперированных онкологических пациентов зарегистрировано более одного сопутствующего заболевания. Данную группу пациентов отличает скомпрометированный гомеостаз, в частности супрес-



сия иммунитета, подавление регенеративной способности тканей, анемия, тканевая гипоксия, нарушение функционального состояния органов, в том числе печени. Кроме того, имеют место специфические осложнения, связанные с особенностями применяемых лекарственных средств (гепатотоксичность, нефротоксичность, кожная токсичность и др.). Все это ухудшает качество жизни пациентов, течение заболевания и его прогноз [1–6].

Сопроводительная терапия у онкологических пациентов направлена:

- на выведение из организма токсических веществ;
- восполнение электролитного дефицита и дефицита нутриентов, необходимых для репаративных процессов не только в печени, но и других органах и тканях;
- улучшение обмена веществ во всех тканях организма, в том числе в гепатоцитах и почках (ключевой фактор, влияющий на исход);
- восполнение объема циркулирующей крови, в частности растворами электролитов;
- улучшение микроциркуляции паренхимы печени и других органов и тканей;
- защиту гепатоцитов от структурных повреждений и восстановление их функциональной активности до нормального уровня [2–4].

Развитие лекарственной гепатотоксичности у пациентов, которым химиопрепарат назначен по жизненным показаниям, представляет для врача задачу повышенной сложности [5].

Разработка, производство и внедрение в клиническую практику отечественных фармацевтических препаратов на сегодняшний день являются одной из приоритетных задач здравоохранения. В то же время поставленная правительством задача по совершенствованию оказания помощи онкологическим пациентам диктует необходимость поиска новых подходов

к лечению, в том числе к сопроводительной терапии.

Особую значимость приобретают разработка и внедрение лекарственных средств, обладающих гепато-, нефро-, цитопротективным, дезинтоксикационным и антиоксидантным действием, а также свойствами метаболического корректора [4, 6]. К таким препаратам относятся препараты янтарной кислоты и ее соли – сукцинаты. В медицинской литературе упоминается о гепатопротекторных, цитопротективных и антиоксидантных свойствах сукцинатов. Кроме того, они являются энергетическими субстратами и метаболическими корректорами [6].

К настоящему моменту проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности препарата Ремаксол®. Доказано, что Ремаксол® – сбалансированный инфузионный раствор с метаболическим действием. Под влиянием Ремаксолола ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргов, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты. При инфузионном введении Ремаксолола снижается цитолиз, что проявляется в уменьшении уровня индикаторных ферментов, активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, улучшается экскреция прямого билирубина в желчь, ускоряется окисление холестерина в желчные кислоты

Ремаксол® – сбалансированный инфузионный раствор с метаболическим действием.

При инфузионном введении Ремаксолола снижается цитолиз, что проявляется в уменьшении уровня индикаторных ферментов, активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, улучшается экскреция прямого билирубина в желчь, ускоряется окисление холестерина в желчные кислоты

для обеспечения жизнедеятельности клеток. При увеличении нагрузки на какую-либо из систем организма ее работа обеспечивается в основном за счет окисления янтарной кислоты, а мощность этой системы энергопродукции в сотни раз превосходит таковую других систем энергообразования организма [6–9]. Антиоксидантные свойства янтарной кислоты обусловлены ее способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов. Таким образом, фармакологическая активность янтарной кислоты перекрывает основные патогенетические элементы повреждения клеток. Никотинамид активирует NAD-зависимые ферменты клеток, защищающие мембраны клеток от разрушения свободными радикалами.

Синтез макроэргических молекул усиливается под воздействием инозина – производного пурина – предшественника аденозинтрифосфата. Антиоксидантное действие инозина реализуется за счет:

- активации синтеза NAD в митохондриях из никотинамида, где инозин выступает в роли донора рибозы;
- стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и NAD+;
- ингибирования фермента ксантиноксидазы и подавления радикальных процессов.



Липотропный эффект метионина способствует синтезу холина, недостаточное образование которого приводит к нарушению синтеза фосфолипидов из жиров и отложению нейтрального жира в печени. Путем метилирования и транссульфирования метионин обезвреживает токсичные продукты. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, Ремаксол® может успешно применяться у пациентов с интоксикацией различного генеза в качестве сбалансированного инфузионного раствора [6–9]. В настоящее время в силу дезинтоксикационных и гепатопротекторных свойств Ремаксол® используют при проведении химиотерапии у онкологических пациентов [10–14].

### Материал и методы

*Экспериментальная часть* работы выполнена на базе Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Петербургского института ядерной физики и Института эволюционной физиологии и биохимии Российской академии наук. В эксперименте использованы 30 самцов мышей линии BALB/c (разведены в специализированном питомнике – филиале «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства). Масса животных на момент включения в исследование составляла 24–28 г. Содержание, питание, выведение животных из эксперимента и утилизация биологических отходов проводились в соответствии с российскими и международными нормативными актами, регламентирующими работу с лабораторными животными, и правилами биоэтики.

Для моделирования опухолевого процесса использован штамм злокачественной аденокарциномы толстой кишки (АКАТОЛ). Выбор тест-системы обусловлен ее удовлетворительными темпами развития и распространения в организме

животного с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, а также высокой биологической эквивалентностью с онкологическим заболеванием, регистрируемым у человека, – колоректальным раком (КРР). Новообразование воспроизводили общепринятым способом, путем прямой трансплантации злокачественных клеток, полученных от животных-опухоленосителей в объеме 0,2 мл взвеси опухолевой массы в 0,9%-ном растворе натрия хлорида в соотношении 1:10, подкожно в область правого бока.

Сформированы три экспериментальные группы по десять особей. Контрольную группу (АКАТОЛ) составили животные, которым трансплантирована опухоль с последующим анализом определяемых показателей ее роста и развития, группу цисплатина – животные, которым трансплантирована опухоль с анализом определяемых показателей ее роста и развития на фоне цитостатической терапии препаратом Цисплатин-Эбеве. В данной группе цисплатин стал препаратом выбора из-за практически отсутствующей эффективности при КРР и высокой токсичности [15]. В группу «цисплатин + Ремаксол®» вошли животные, которым трансплантирована опухоль с анализом определяемых показателей ее роста и развития на фоне цитостатической терапии препаратом Цисплатин-Эбеве и поддерживающей терапии препаратом Ремаксол®. Противоопухолевый препарат Цисплатин-Эбеве (Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ А-4866, Унтрах, Австрия) вводили внутривенно, в растворе 0,9%-ного натрия хлорида однократно, через 48 часов после моделирования опухолевого процесса. Объем введения – 0,25 мл. Доза вводимого препарата – 5 мг/кг массы тела животного. Исследуемый препарат Ремаксол® (предоставлен ООО «НТФФ „ПОЛИСАН“», Россия) вводили интраперитонеально, медленно (скорость введения – до 0,5 мл/мин). Объем

введения (доза) – 13 мл/кг массы тела животного. Терапию проводили в течение 14 суток от момента моделирования заболевания. Первое введение препарата осуществлялось через 45 минут после трансплантации опухоли. Оценивали следующие показатели развития КРР:

- ✓ время выявления первичного опухолевого узла (визуально, пальпаторно; сутки);
- ✓ динамику роста опухолевого узла (изменение объема опухолевого узла в контрольных точках исследования, три взаимоперпендикулярных размера –  $a \times b \times c$ ; см<sup>3</sup>);
- ✓ торможение роста опухоли (ТРО) по формуле:  $\text{ТРО} (\%) = [(\text{V}_{\text{контроль}} - \text{V}_{\text{опыт}}) / \text{V}_{\text{контроль}}] \times 100\%$ , где V – объем опухоли в мм<sup>3</sup>. Клинически значимый уровень ТРО > 50%;
- ✓ среднюю продолжительность жизни (СПЖ) подопытных животных (сутки);
- ✓ увеличение продолжительности жизни (УПЖ) по формуле:  $\text{УПЖ} (\%) = [(\text{СПЖ}_{\text{опыт}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) / \text{СПЖ}_{\text{контроль}}] \times 100\%$ . Клинически значимый уровень УПЖ > 25%.

*Клиническая часть* исследования выполнена на базе хирургического и онкологического отделений клиники госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (заведующий кафедрой профессор, д.м.н. Э.Э. Топузов). В исследовании участвовали 175 пациентов (97 женщин, 78 мужчин), последовательно поступавших в клинику с 2008 г. по июль 2018 г. Возраст пациентов – старше 18 лет. У всех пациентов диагностирована аденокарцинома толстой кишки (127 пациентов) или желудка (48 пациентов). В зависимости от стадий КРР и рака желудка пациенты распределились следующим образом: 70 пациентов с III стадией и 105 – с IV стадией. Все пациенты перенесли оперативные вмешательства, в том числе повторные: на толстой кишке или желудке – 212 операций, на пече-



ни – 67 операций. Все пациенты получили платиносодержащую химиотерапию по схемам FOLFOX 4, FOLFOX 6, FLOX или XELOX при KPP и CF, XP, CapOX(XELOX) и DCF при раке желудка. У пациентов с KPP применялся адъювантный режим, у пациентов с KPP и раком желудка – терапия первой или второй линии. Химиотерапию прекращали в случае прогрессирования заболевания (для распространенного рака) или развития непереносимой токсичности.

Всем 73 пациентам основной группы с учетом факторов риска развития токсических реакций в качестве премедикации перед каждым циклом химиотерапии и в течение последующих двух дней вводили Ремаксол® 800 мл/сут, что не противоречило утвержденной Минздравом России инструкции по применению препарата, а также Практическим рекомендациям по профилактике и лечению гепатотоксичности (препарат содержит метионин – предшественник S-аденозил-L-метионина) [14, 16]. При развитии гепатотоксичности пациенты этой группы продолжали получать Ремаксол® 800 мл/сут курсами от семи до 14 дней. Кроме того, они получали поддерживающую терапию в соответствии с рутинной практикой.

В контрольной группе 102 пациента не получали Ремаксол® 800 мл/сут при проведении химиотерапии, но получали поддерживающую терапию в соответствии с рутинной практикой. При статистической обработке использовали пакет программ SPSS for Windows. Данные приведены в виде  $M \pm m$  (среднее арифметическое  $\pm$  ошибка среднего арифметического). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Средние данные независимых выборок сравнивали на основании U-критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (КК) проводили по критерию Спирмена. Достоверным уровнем отличий считали ве-

**Таблица 1. Влияние препарата Ремаксол® и цитостатической терапии на продолжительность жизни подопытных животных с трансплантированной аденокарциномой толстой кишки (АКАТОЛ)**

Группа	Показатели продолжительности жизни		УПЖ, %
	M	m	
АКАТОЛ	46,2	4,90	–
Цисплатин	51,4	5,21	11,3
Цисплатин + Ремаксол®	63,5*	6,75	37,5

\* Отличия от среднего значения группы АКАТОЛ статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Влияние препарата Ремаксол® и цитостатической терапии на динамику роста первичного опухолевого узла трансплантированной аденокарциномы толстой кишки (АКАТОЛ) у подопытных мышей ( $см^3$ ,  $M \pm m$ )**

Группа	Объем опухоли (n) / торможение роста опухоли [%]			
	10-е сутки	20-е сутки	30-е сутки	40-е сутки
АКАТОЛ	0,91 $\pm$ 0,17 (n = 10)	4,35 $\pm$ 1,10 (n = 10)	7,21 $\pm$ 1,46 (n = 8)	15,57 $\pm$ 1,68 (n = 7)
Цисплатин	0,71 $\pm$ 0,11 (n = 10) / [22%]	3,64 $\pm$ 0,95 (n = 10) / [16%]	5,37 $\pm$ 1,48 (n = 9) / [26%]*	12,34 $\pm$ 1,32 (n = 7) / [21%]
Цисплатин + Ремаксол®	0,60 $\pm$ 0,13 (n = 10) / [34%]*	1,81 $\pm$ 0,38** (n = 10) / [58%]*	3,05 $\pm$ 0,52** (n = 10) / [58%]*	10,81 $\pm$ 0,68** (n = 7) / [31%]*

\* Торможение роста опухоли клинически значимо ( $> 25\%$ ).

\*\* Отличия от среднего значения группы АКАТОЛ статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

роятность не менее 95% ( $p < 0,05$ ), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

## Результаты и их обсуждение

В экспериментальной части работы трансплантация подопытным животным аденокарциномы толстой кишки оказалась успешной в 100% случаев во всех исследуемых группах. АКАТОЛ характеризуется относительно медленным развитием. Первичный опухолевый узел в контрольной группе выявлялся в среднем на шестые-седьмые сутки ( $6,3 \pm 0,47$ ). При этом введение мышам цисплатина в режиме монотерапии не приводило к существенным изменениям показателя интенсивности опухолевого процесса ( $p = 0,507$ ), в то время как сочетанное применение с исследуемым цитопротекторным препаратом (группа «цисплатин + Ремаксол®») способствовало значительному замедлению роста АКАТОЛ: первичный узел новообразования у животных этой группы определялся в среднем на 1,5 дня позже, чем у нелеченых мышей ( $p = 0,054$ ).

Время обнаружения первичного опухолевого узла АКАТОЛ положительно коррелировало с продолжительностью жизни подопытных животных (КК = 0,768;  $p = 0,009$ ) (табл. 1).

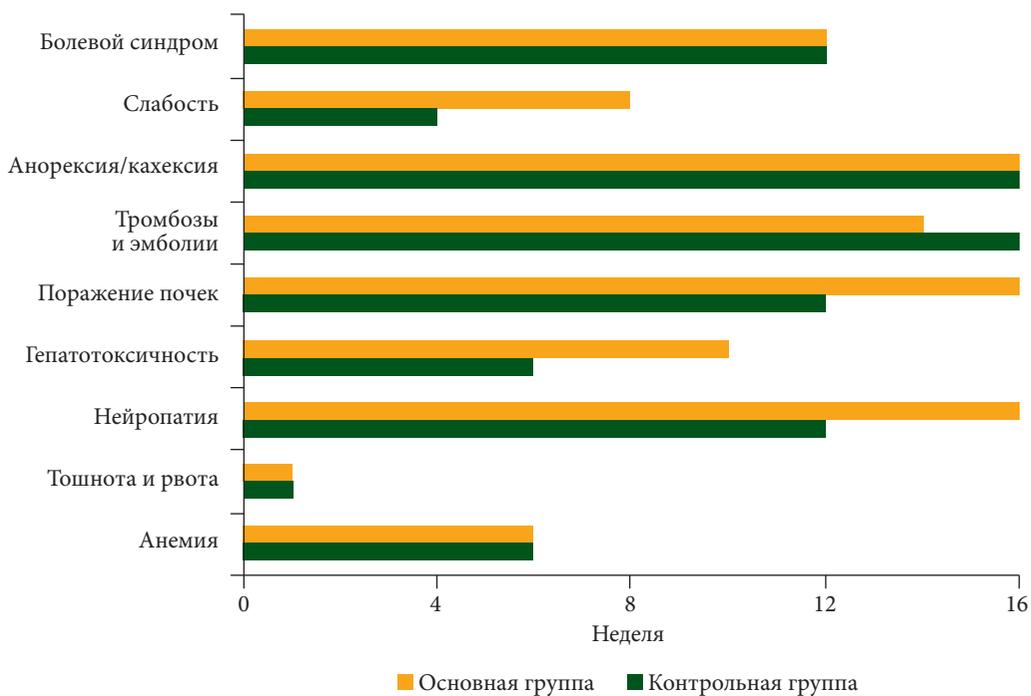
Представленные в табл. 1 данные указывают на незначительное влияние цитостатической терапии на среднюю продолжительность жизни мышей на АКАТОЛ, не достигающее клинически значимых показателей. Добавление к схеме экспериментальной химиотерапии препарата Ремаксол® потенцировало действие цисплатина на опухолевый процесс и способствовало достоверному увеличению изучаемого показателя по сравнению с контрольными значениями в среднем на 17,3 дня (37,5%;  $p = 0,041$ ) и выраженной тенденции к увеличению продолжительности жизни мышей, получавших только цитостатик, в среднем на 12,1 дня (23,5%;  $p = 0,150$ ).

СПЖ подопытных животных в обследованных группах обратно коррелировала с динамикой роста новообразования (КК = -0,783;  $p = 0,007$ ) (табл. 2).



Таблица 3. Сводные данные по частоте возникновения и максимальной тяжести нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациентов с КРР и раком желудка согласно CTCAE Version 4.0

Группа	Количество пациентов, абс. (%)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Контрольная (n = 102)	98 (96,1)	71 (69,6)	32 (31,4)	11 (10,8)
Основная (Ремаксол®) (n = 73)	59 (80,8)	34 (46,6)	25 (34,2)	2 (2,7)



Сроки развития нежелательных явлений в обеих группах при проведении химиотерапии у пациентов с КРР и раком желудка (без учета степени тяжести)

При использовании цисплатина отмечалось некоторое снижение темпов развития АКАТОЛ. Практически на всем протяжении эксперимента показатели торможения роста опухоли у подопытных мышей группы цисплатина лишь приближались к клинически значимому уровню (25%). Поддерживающая терапия Ремаксолом на фоне цитостатического лечения значительно усиливала эффективность цисплатина: степень торможения опухолевого роста у мышей группы «цисплатин + Ремаксол®» была выражена достоверно и клинически значимо во всех контрольных точках исследования (табл. 2). При этом высокие значения торможения роста опухоли в этой группе жи-

вотных наблюдались не только на фоне применения Ремаксолом, но и в отсроченный период – на 30-е и 40-е сутки эксперимента. В клинической части научно-исследовательской работы всем пациентам назначали сопроводительную терапию с целью:

- коррекции анемии – как хронической, обусловленной развитием опухолевого заболевания и проведением химиотерапии, так и острой, связанной с кровопотерей;
- купирования тошноты и рвоты в зависимости от этиологии (химиопрепараты, парез кишечника);
- коррекции синдрома анорексии, кахексии и слабости;
- соблюдения баланса между профилактикой и лечением тромбо-

эмболических осложнений и послеоперационных кровотечений. Кроме того, проводились лечение острого болевого синдрома, профилактика и лечение инфекционных осложнений, коррекция последствий сердечно-сосудистой и нефротоксичности, осложнений атеросклероза. Вид инфузионной терапии подбирали исходя из современных представлений [17, 18], с учетом фазы периоперационного периода, характера оперативного вмешательства и потребностей пациента, сроков начала химиотерапии и ее состава. Коррекция последствий поражения печени из-за истинной гепатотоксичности применяемых в терапевтических дозах лекарственных средств, билиарной гипертензии, воздействия прямых механических и физических факторов (резекция, радиочастотная абляция, эмболизация) и клинически значимого замещения паренхимы метастазами проводились с 2016 г. препаратом Ремаксол® 800 мл/сут, курсами от трех до 14 суток. Нежелательные явления на фоне лекарственного противоопухолевого лечения оценивали по критериям CTCAE Version 4.0 [19].

Как показали результаты наблюдения, нежелательные явления имели место в 100% случаев – как в группе Ремаксолом (73 пациента), так и в контрольной группе (102 пациента) (табл. 3). Однако их структура, тяжесть, длительность и, что особенно важно, сроки возникновения существенно различались в группах. Отмечалось значительное уменьшение нежелательных явлений легкой степени в группе Ремаксолом, прежде всего за счет снижения частоты развития гепатотоксичности. Аналогичная тенденция наблюдалась и при возникновении нежелательных явлений средней степени тяжести (Grade 2) в группе Ремаксолом. Только у 46,6% пациентов, получавших Ремаксол®, зарегис-

# Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат сопроводительной и поддерживающей терапии для профилактики и лечения поражений печени

- Повышает эффективность химиотерапии, улучшает качество жизни пациентов
- Удобная схема применения: 4 дня 1 раз в день по 400 мл во время проведения ХТ и РЧА
- Предупреждает токсические печеночные осложнения

включен в перечень\*  
**ЖНВЛП**



ПРОИЗВЕДЕНО  
ПО GMP



Онкология, Фтизиатрия

\* Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р

[www.polysan.ru](http://www.polysan.ru)



Таблица 4. Структура и частота хирургических осложнений на фоне химиотерапии у пациентов с КРР и раком желудка

Характер осложнения	Контрольная группа, абс.	Основная группа, абс.
Обтурационная желтуха	7	4
Субкомпенсированное нарушение кишечной проходимости при канцероматозе	2	8
Острая кишечная непроходимость	7 (канцероматоз)	1 (спайки)
Перфорация полого органа	3	0
Желудочно-кишечное кровотечение	11	2
Напряженный асцит	13	7
Клинически значимый гидроторакс	8	3
Общее количество осложнений	47	25

трированы нежелательные явления второй степени. В контрольной группе этот показатель составил 69,6%. В контрольной группе побочные явления третьей степени фиксировались несколько реже, но в более ранние сроки (рисунок) и сохранялись более длительно, особенно при наличии у пациентов с различными повреждениями печени паренхиматозного компонента. С нашей точки зрения, интерес представляет разница между группами в развитии сроков периферической нейропатии, а также синдрома слабости, что, вероятно, связано с метаболическим характером компонентов Ремаксолола.

Заслуживает внимания и структура хирургических осложнений, возникших на фоне химиотерапии (табл. 4) в обеих группах. Применение препарата Ремаксолол® не повлияло на частоту развития механической желтухи, но уменьшило тяжесть проявлений ее цитолитического компонента у всех пациентов. Увеличение частоты

встречаемости субкомпенсированного нарушения кишечной проходимости канцероматозной этиологии в группе Ремаксолола, вероятно, можно объяснить некоторым увеличением продолжительности жизни пациентов на фоне удовлетворительной переносимости гепатотоксичных химиопрепаратов. Однако для подтверждения статистической достоверности обоих положений необходимы дальнейшие исследования.

### Заключение

Эффективность цисплатина в дозе 5 мг/кг массы тела на модели экспериментальной аденокарциномы толстой кишки оказалась низкой. С учетом результатов предварительных испытаний, а также высокой частоты и тяжести развивавшихся на фоне химиотерапии системных осложнений увеличение дозы свыше 6 мг/кг считаем нецелесообразным. Инфузионный цитопротектор Ремаксолол®, включенный в состав экспериментальной химиотерапии,

оказал выраженное потенцирующее действие на биологическую активность цисплатина в отношении экспериментальной модели опухоли. У мышей группы «цисплатин + Ремаксолол®» статистически и клинически значимо увеличился латентный период, предшествовавший формированию первичного пальпируемого опухолевого узла, замедлилось развитие новообразования, что закономерно привело к увеличению продолжительности жизни подопытных животных. Наряду с увеличением эффективности цисплатина на фоне введения Ремаксолола® ухудшения профиля безопасности цитостатика не наблюдалось: средняя продолжительность жизни и динамика опухолевого процесса в группе «цисплатин + Ремаксолол®» по всем исследуемым показателям были клинически более благоприятными, чем в группе только цисплатина.

Включение в состав сопроводительной терапии онкологических пациентов инфузионного препарата Ремаксолол® статистически и клинически значимо увеличило латентный период, предшествовавший развитию токсичности на фоне химиотерапии у пациентов с распространенным КРР и раком желудка, и позволило сохранить разовые и курсовые дозы химиопрепаратов при проведении адъювантной химиотерапии у 46 (63,0%) пациентов (в контрольной группе – 57,8%).

Полученные результаты позволяют рекомендовать Ремаксолол® в качестве препарата сопровождения при химиотерапии у пациентов с КРР и раком желудка. ☺

### Литература

1. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии / под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015.
2. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2017.
3. Дрогомирецкая Е.И., Топузов Э.Э., Топузов Э.Г. и др. Сопровождающая терапия у пациентов с высоким риском осложнений системной химиотерапии // Злокачественные опухоли. Материалы XVIII Российского онкологического конгресса. 2014. С. 308–309.



4. Онкология / под ред. Д. Касчиато. М.: Практика, 2008.
5. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Гепатотоксичность в онкологии // Новости медицины и фармации. 2010. № 11–12. С. 331–332.
6. Ступин В.А., Басарболиева Ж.В., Агапов М.А. и др. Результаты комбинированного лечения больных с механической желтухой доброкачественного генеза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 7. С. 75–79.
7. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа // Терапевтический архив. 2013. № 1. С. 56–61.
8. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности Ремаксола и Эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 10. С. 21–26.
9. Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Баскаков Д.С. и др. Профилактика печеночной недостаточности при обширных резекциях печени // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 4. Т. 59. С. 33–38.
10. Карелов А.Е., Пышина И.В., Митрохина М.В. и др. Эффективность Ремаксола у онкологических пациентов с послеоперационной дисфункцией печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 7. С. 19–23.
11. Туманян С.В., Ярцева Д.В. Влияние гепатопротекторов на функциональную активность печени и эндотоксикоз у больных раком яичников // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 11. С. 45–47.
12. Туманян С.В., Ярцева Д.В. Пути оптимизации инфузионной терапии у больных раком яичников // Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60. № 1. С. 55–57.
13. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженкова М.М. Возможности Ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 3. С. 369–374.
14. Яковлев А.Ю., Чичканова А.С., Улитин Д.Н. и др. Коррекция печеночной дисфункции при подготовке к системной лекарственной терапии больных со злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58. № 4. С. 555–558.
15. Лацерус Л.А., Пинигина Н.М., Смирнова З.С., Барышникова А.Ю. Противоопухолевое действие препарата Абисилин® в комбинации с дисплатином на перевиваемых опухолях мышей // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9. № 1. С. 21–24.
16. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Зейналова П.А., Снеговой А.В. Краткие клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией // [rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/37.pdf](http://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/37.pdf).
17. Powell-Tuck J., Gosling P., Lobo D.N. et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. 2011 // [www.bapen.org.uk/pdfs/bapen\\_pubs/giftasup.pdf](http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf).
18. Marx G., Schindler A.W., Mosch C. et al. Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany // Eur. J. Anaesthesiol. 2016. Vol. 33. № 7. P. 488–521.
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute // [udfc.ufl.edu/IR00003661/00001](http://udfc.ufl.edu/IR00003661/00001).

## Experimental and Clinical Experience of Remaxol Use as an Escort Drug for Anticancer Treatment

E.I. Drogomiretskaya<sup>1,2</sup>, A.P. Trashkov<sup>2,3</sup>, A.L. Kovalenko<sup>4</sup>, V.K. Balashov<sup>1</sup>, M.A. Bobrakov<sup>1</sup>, E.A. Yerokhina<sup>1</sup>, A.N. Kruglov<sup>1</sup>, V.V. Stelmakh<sup>1</sup>, E.E. Topuzov<sup>1</sup>, D.M. Rizakhanov<sup>1</sup>, S.N. Dzhanbulatov<sup>1</sup>, Ya.D. Barakov<sup>1</sup>, A.M. Zaytseva<sup>1</sup>, I.Ye. Sviridov<sup>1</sup>, Yu.V. Sukhareva<sup>1</sup>, O.A. Terentyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

<sup>2</sup> 'Kurchatov's Institute' National Research Center – St. Petersburg Institute of Nuclear Physics

<sup>3</sup> Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences

<sup>4</sup> Institute of Toxicology of FMBA of Russia

Contact person: Elena Ivanovna Drogomiretskaya, [drogomir@yandex.ru](mailto:drogomir@yandex.ru)

*In the clinical and experimental work it is provided the experience of the domestic drug Remaxol®, intended for the treatment of patients with various liver lesions. Remaxol® is a balanced infusion solution with metabolic action. Under the influence of Remaxol® the transition of anaerobic processes in aerobic accelerates, the energy supply of the hepatocytes improves, the synthesis of makroergs increases, an increased resistance of membranes of hepatocytes to lipid peroxidation, restored the activity of antioxidant enzymes. The experimental part of the work was performed on the model of colorectal cancer with the use of platinum preparation. It is shown that Remaxol® does not potentiate tumor growth during chemotherapy and does not increase the side effects of platinum drugs. The clinical part of the work demonstrated the effectiveness of a balanced infusion drug Remaxol® as a hepatoprotector in patients suffering from colorectal cancer and gastric cancer and receiving chemotherapy with the inclusion of platinum drugs.*

**Key words:** chemotherapy, colorectal cancer, gastric cancer, hepatotoxicity, maintenance therapy, accompanying therapy, Remaxol

Онкология