

Оценка эффективности и безопасности сукцинатов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор

Е.К. Красова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7785-4256>, elena.krasova@spcpu.ru

Е.А. Ковалёва, <https://orcid.org/0009-0003-0866-4864>, eva.kovaleva@spcpu.ru

С.В. Оковитый, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Резюме

Введение. Гепатотоксичность является одним из самых распространенных побочных эффектов при терапии лекарственными средствами. На долю лекарственных поражений печени (ЛПП) приходится до 10% от общего числа побочных реакций – 13,9–19,1 на 100 тыс. назначений. Сукцинатсодержащие препараты широко применяются для коррекции интоксикаций различного происхождения, в том числе ЛПП.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения сукцинатсодержащих препаратов: инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота и меглюмина натрия сукцинат при ЛПП.

Материалы и методы. Систематический обзор результатов исследований был проведен в соответствии с критериями PRISMA 2020. Поиск публикаций проводили по базам данных PubMed, MEDLINE, а также eLIBRARY.RU и РИНЦ. Риск смещения результатов оценивали с использованием инструментов RoB 2 и ROBINS-I.

Результаты и обсуждение. В рамках проведенного систематического обзора было проанализировано 13 публикаций. Применение шкал RoB 2 и ROBINS-I продемонстрировало наличие умеренного риска систематической ошибки во всех проанализированных работах. В подавляющем большинстве статей оценивалась динамика аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы у пациентов, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, общего белка и гамма-глутамилтрансферазы. В меньшей степени в исследованиях учитывались показатели: шкала ECOG, коэффициент де Ритиса, альбумин. Единичные исследования учитывали шкалу Шапошникова, шкалу Карновского и шкалу CTCAE, ECOG, уровень непрямого билирубина. В 23,08% публикаций проводилась оценка нежелательных лекарственных реакций на прием комбинации «инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота». Все авторы отмечали положительный эффект от применения сукцинатов, а также целесообразность их включения в терапевтические схемы.

Заключение. Комбинацию «инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота» и меглюмина натрия сукцинат целесообразно применять при ЛПП, поскольку они способствуют снижению уровня маркеров гепатотоксичности (фиксированная комбинация в большей степени, чем монопрепарат) и их использование является безопасным.

Ключевые слова: инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота, меглюмина натрия сукцинат, гепатотоксичность, гепатопротекторы, клинические исследования

Для цитирования: Красова ЕК, Ковалёва ЕА, Оковитый СВ. Оценка эффективности и безопасности сукцинатов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор. *Медицинский совет*. 2025;19(15):102–117.
<https://doi.org/10.21518/ms2025-325>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy and safety of succinates in drug-induced liver injury: A systematic review

Elena K. Krasova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7785-4256>, elena.krasova@spcpu.ru

Eva A. Kovaleva, <https://orcid.org/0009-0003-0866-4864>, eva.kovaleva@spcpu.ru

Sergey V. Okovityi, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. Hepatotoxicity is one of the common side effects of drug therapy. Drug-induced liver injury (DILI) accounts for up to 10% of the total number of adverse reactions, amounting to 13.9–19.1 per 100,000 prescriptions. Succinate-containing drugs are widely used to correct intoxications of various origins, including DILI.

Aim. To evaluate of the efficacy and safety of succinate-containing preparations: inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid and meglumine sodium succinate for DILI.

Materials and methods. A systematic review of the research results was conducted according to the criteria of PRISMA 2020. The search for publications was carried out using PubMed, MEDLINE databases, as well as Russian scientific electronic libraries eLIBRARY.RU and RSCI. The risk of bias in the results was assessed using the RoB 2 and ROBINS-I tools.

Results and discussion. As part of the systematic review, 13 publications were analyzed. The use of the RoB 2 and ROBINSI scales demonstrated a moderate risk of systematic error in all the analyzed papers. The vast majority of articles evaluated the dynamics of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in patients, alkaline phosphatase, total bilirubin and direct bilirubin, total protein and gamma-glutamyltransferase. To a lesser extent, the following indicators were taken into account in the studies: ECOG scale, de Ritis coefficient, albumin. Individual studies took into account the Shaposhnikov scale, the Karnovsky scale, and the CTCAE, ECOG, and indirect bilirubin scales. In 23.08% of publications, adverse drug reactions to inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid were evaluated. All authors noted the positive effect of the use of succinates, as well as the expediency of their inclusion in therapeutic regimens.

Conclusion. Inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid and meglumine sodium succinate should be used in treatment with DILI, as they help to reduce the level of hepatotoxicity markers (fixed combination to a greater extent than a single drug) and their use is safe.

Keywords: inosine, meglumine, methionine, nicotinamide, succinic acid, meglumine sodium succinate, hepatotoxicity, hepatoprotectors, clinical trials

For citation: Krasova EK, Kovaleva EA, Okovityi SV. Evaluation of the efficacy and safety of succinates in drug-induced liver damage: A systematic review. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(15):102–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-325>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатотоксичность является одним из самых распространенных побочных эффектов при терапии лекарственными средствами. На долю лекарственных поражений печени (ЛПП) приходится до 10% от общего числа побочных реакций. Частота встречаемости ЛПП, согласно различным источникам, составляет 13,9–19,1 на 100 тыс. назначений [1]. Наиболее часто данные осложнения ассоциированы с использованием противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, а также анальгетиков, гормональных средств, цитостатиков, гипотензивных и антиаритмических лекарств [2]. Многообразие клинических проявлений, отсутствие четко определенных диагностических методик и зачастую неблагоприятный прогноз создают значительные трудности в лечении данной патологии.

Высокая биологическая активность янтарной кислоты (сукцинат) как корректора митохондриальной дисфункции послужила основой для разработки ряда эффективных лекарственных препаратов на ее основе. Среди сукцинатсодержащих средств для лечения поражений фармакологическими агентами, в том числе ЛПП, применяют два препарата – Ремаксол и Реамберин [3].

Ремаксол включает в свой состав янтарную кислоту, меглюмин, инозин, метионин и никотинамид, которые оказывают влияние на ключевые механизмы патогенеза поражений печени. Реамберин представляет собой натрия N-метилглюкамония сукцинат. Оба препарата выпускаются в виде сбалансированных инфузионных растворов.

Янтарная кислота способна влиять, в первую очередь, на митохондрии, выступая в качестве субстрата сукцинатдегидрогеназы и поддерживая клеточное дыхание в условиях митохондриальной дисфункции и угнетения НАД-зависимых дегидрогеназ. Помимо субстратного антигипоксического действия, янтарная кислота также реализует свои эффекты в качестве лиганда специфических рецепторов, сопряженных с G-белками (SUCNR1, GPR91), участвующих в контроле секреции метаботропных гормонов и регуляции метаболической активности различных клеточных типов. Экзогенно вводимый метионин преобразуется под влиянием метионин-аденозилтрансферазы

в аденоцилметионин, включающийся в дальнейшем в синтетические процессы (образование холина, лецитина и др.), а также в поддержание пула восстановленного глутатиона, обладающего антиоксидантным действием. Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, а инозин оказывает противовоспалительное действие, несколько подавляя ксантинооксидазу и выступая как лиганд аденоциновых (A_{2a}, A₃) рецепторов [4, 5].

Реамберин, помимо антигипоксического действия, обусловленного сукцинатом, проявляет объем-зависимые дезинтоксикационные свойства [6].

Накопленный пул материалов клинических исследований, направленных на изучение эффективности Ремаксола и Реамберина при ЛПП, делает возможным проведение систематического обзора по теме.

Целью исследования является оценка эффективности и безопасности применения гепатопротекторов Ремаксола и Реамберина при ЛПП, основанная на систематическом обзоре имеющихся данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор результатов исследований был проведен в соответствии с критериям PRISMA 2020 [7, 8]. Протокол исследования был составлен в феврале 2025 г. Поиск публикаций проводили по базам данных PubMed, MEDLINE, а также российским научным электронным библиотекам eLIBRARY.RU и РИНЦ.

В базах данных PubMed и MEDLINE поиск проводили по ключевым словам: (Remaxol) OR (Reamberin) AND (randomized clinical trials) AND (drug-induced liver damage) AND (hepatoprotection). Ограничения по датам и языкам публикаций отсутствовали. Для поиска информации в базах eLIBRARY.RU и РИНЦ были использованы следующие ключевые слова: Ремаксол, Реамберин, клинические исследования, гепатопротекторы, лекарственные поражения печени. Чтобы провести поиск точных словосочетаний, при запросе словосочетание заключали в кавычки. Так, в случае eLIBRARY.RU поиск посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» проводили с внесением в диалоговое окно сочетания слов «Ремаксол» OR

«Реамберин» AND «клинические исследования» AND «лекарственные поражения печени» AND «гепатопротекция» OR «гепатотропный эффект».

В обзор включали исследования, соответствующие следующим критериям:

Участники: дети и взрослые с диагностированными ЛПП на фоне терапии основного диагноза.

Концепт: гепатопротекторная терапия ЛПП препарата Ремаксол и Реамберин. В обзор включали публикации, основанные на исследовании по оценке эффективности и безопасности гепатопротекции сукцинатами по сравнению с вмешательством (использование раствора глюкозы 5%, адеметионина, Цитофлавина, только патогенетическая терапия основного заболевания). Способ введения – инфузионный.

Контекст: все вмешательства, проводимые у пациентов, выполнялись в условиях стационарных отделений медицинских организаций.

Источники доказательств: рандомизированные контролируемые (проспективные) испытания, открытые экспериментальные исследования (открытые проспективные исследования), опубликованные в журналах.

Оценку методологического качества включенных в систематический обзор исследований осуществляли с применением стандартизованных инструментов валидации в соответствии с дизайном исследований. Для рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) использовали актуальную версию инструмента Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2), разработанного рабочей группой под руководством JAC Sterne et al. [9]. Этот инструмент предусматривает многоаспектную оценку потенциальных источников систематической ошибки по пяти критически важным доменам: 1) процессу рандомизации, 2) соблюдению

протокола вмешательства, 3) полноте данных по первичным и вторичным конечным точкам, 4) методам измерения и оценки результатов, 5) возможной селективности представления данных.

Для нерандомизированных клинических исследований (НРКИ) применяли валидированную шкалу ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions), предложенную JA Sterne et al. [10]. Особое методологическое внимание было уделено анализу риска смещения в отчетных данных (reporting bias), включая оценку селективности публикации и избирательного представления результатов. С этой целью проводили кросс-сопоставление зарегистрированных первичных и вторичных конечных точек в протоколах исследований (ClinicalTrials.gov) с фактически опубликованными данными. В случаях отсутствия доступа к оригиналам протоколам исследований выполняли сравнительный анализ конечных точек, указанных в разделах публикаций «Методы» и «Результаты».

Извлечение данных производили с использованием стандартизованных форм, которые включали в себя общую информацию (название статьи, авторы, год, спонсор, цель исследования, заявленная авторами), дизайн исследований, наличие сокрытия распределения, рандомизации, ослепления, критериев включения/исключения, объем выборки, возраст, пол. Дополнительная информация включала полноту представления данных / выборочное представление данных, продолжительность исследований, описание вмешательства и контрольной группы, дозу, продолжительность терапии, нежелательные явления, динамику ключевых контрольных показателей.

Для характеристики включенных в обзор исследований был использован описательный статистический анализ. Полученные результаты аккумулированы в табл. 1.

● **Таблица 1 (начало).** Характеристика исследований, вошедших в обзор
● **Table 1 (starting).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
1-я категория							
1	Д.С. Суханов и соавт.[11]	Ремаксол, Реамберин	Открытое сравнительное рандомизированное исследование	180 пациентов (мужчины – 62,2%, женщины – 38,8%, возраст – 36,5 ± 4,8 года)	Туберкулез органов дыхания	Группа 1 (основная): ПТТ + Реамберин 400,0 мл. Группа 2 (основная): ПТТ + Ремаксол 400,0 мл. Группа 3 (основная): ПТТ + адеметионин 400,0 мл. Группа 4 (группа сравнения): ПТТ + р-р глюкозы 5% 400,0 мл	АЛТ, АСТ, коэффициент де Ритиса, Об, ПБ, ЩФ, ГТТ, ОАСп, ОАСт
Результат:							
	<p>По окончании терапии:</p> <ol style="list-style-type: none"> Уровень АЛТ ↓ в 2,5 раза у 73,3% ($p < 0,05$) пациентов в группе 1 (Реамберин) и в 3 раза у 88,9% ($p < 0,01$). В группах 3 (адеметионин) и 4 (глюкоза) снижение составило 2,2 ($p < 0,05$) и 1,4 раза ($p < 0,05$) у 68,9 и 51,1% пациентов соответственно. Уровень АСТ ↓ в 3,2 раза у 86,6% пациентов группы 1 и в 2,8 раза у 88,8% группы 2 ($p < 0,05$). В группах 3 и 4 снижение было в 2,3 ($p < 0,05$) и 1,4 раза у 77,8 и 64,4%. Коэффициент де Ритиса ↓ на 17,3% в группе 1. В группах 2–4 он ↑ на 13,3% ($p < 0,05$) и 2,6–2,8% соответственно. Темпы ↓ Об на фоне терапии в группе 3 превышали таковые в группах 1 и 4 в 6,1 и в 2,8 раза ($p < 0,01$) по отношению к группе 2. Темпы ↓ ПБ на фоне терапии в группе 3 превышали таковые в 3,5, 2,7 ($p < 0,05$) и 6,1 ($p < 0,01$) раза в группах 1, 2, 4 соответственно. Нормализация показателя наблюдалась у 11,1, 15,6 и 4,4% в группах 1, 2 и 4 соответственно. Темпы ↓ ЩФ на фоне терапии в группе 3 превышали таковые в 1,9 ($p < 0,05$) и 1,4 раза. В группе 4 отмечалось ↑ ЩФ. Нормализация показателя регистрировалась у 15,6, 26,7, 22,2 и 8,9% пациентов в группах 1–4. Наблюдалось ↓ уровня ГТТ в 26,7, 31,1 ($p < 0,05$), 35,6 ($p < 0,01$), 15,6% случаев в группах 1–4. Нормализация показателя регистрировалась у 13,3, 22,2, 35,6 и 6,7% пациентов в группах 1–4. Отмечалось ↑ уровня ОАСп в группе 2 в 4,6 и 3 раза по сравнению с таковым в группах 1 и 3 ($p < 0,01$). Наблюдалось ↑ уровня ОАСт в группе 2 в 3,3 ($p < 0,01$) и 2 ($p < 0,05$) раза по сравнению с таковым в группах 1 и 3 						

Таблица 1 (продолжение). Характеристика исследований, вошедших в обзор**Table 1 (continuation).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
2	Д.А. Бондаренко и соавт. [12]	Ремаксол	Проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование	66 пациентов (женщины – 100,0%, возраст > 18 лет)	Рак яичников	Группа 1 (контрольная): ПХТ (карбоплатин AUC6-7 (в/в) в 1-й день 21-дневного курса или САР (цисплатин 50 мг/м ² (в/в), доксорубицин 50 мг/м ² (в/в), циклофосфамид 500 мг/м ² (в/в) в 1-й день 21-дневного курса). Группа 2 (основная): ПХТ + Ремаксол 400,0 мл.	Общий белок, альбумин, ОБ, АЛТ, АСТ, ЩФ
Результат: На 5-е сут. лечения: 1. В основной группе отмечалось ↑ содержания общего белка на 2,4% и уровня альбумина на 11,8% по сравнению с контрольной группой, но различия были незначимы. 2. В основной группе ↑ концентрация ОБ на 26,3% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). 3. В основной группе наблюдалось ↓ АЛТ на 72,2%, АСТ на 40,9%, ЩФ на 48,0% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой							
3	Е.М. Шифман и соавт. [13]	Ремаксол	Проспективное контролируемое клиническое рандомизированное исследование	301 пациент (женщины – 100,0%, нет данных о возрасте)	ВИЧ-инфекция	Группа 1 (основная). Подгруппа 1: АРВТ (калетра 0,4 г × 2 р/д, комбивир 0,45 г 2 р/д, никавир 0,6 г × 2 р/д, эпивир 0,15 × 2 р/д) + СП/оТ (викасол 0,4 мг/кг, преднизолон 3,4 мг/кг, энтеросгель перорально, транексамовая кислота 10 мг/кг в/в за 30–40 мин до операции) + Ремаксол. Подгруппа 2: АРВТ + СП/оТ. Группа 2 (контрольная): АРВТ	Общий белок, ОБ, ПБ, АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ, ПВ, фибриноген
Результат: На 5-е сут. лечения: 1. Введение Ремаксола у пациенток подгруппы 1 способствовало ↑ концентрации общего белка. 2. Не наблюдалось статистически значимого ↓ уровня АЛТ и АСТ у пациенток подгруппы 1 по сравнению с больными группой 2, что указывало на выраженный гепатопротекторный эффект Ремаксола. 3. При применении Ремаксола ↓ уровень ЩФ у пациенток подгруппы 1, у пациенток подгруппы 2 снижение было незначительное ($p < 0,01$). 4. Отмечалось статистически значимое ↓ уровня ЛДГ у пациенток подгруппы 1 на 4-м и 5-м этапах исследования и ↓ этого параметра у подгруппы 2 после проведения предоперационной терапии, однако данные не имели статистической значимости. 5. У 4 из 81 пациентки (4,94% ± 3,8), получавших препарат Ремаксол, были отмечены НЛР							
4	Д.С. Суханов [14]	Ремаксол, Реамберин	Проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование	180 пациентов (мужчины – 62,2%, женщины – 38,8%, возраст – 36,5 ± 4,8 года)	Туберкулез органов дыхания	Группа 1 (основная): ПТТ + Реамберин, 400,0 мл. Группа 2 (основная): ПТТ + Ремаксол, 400,0 мл. Группа 3 (основная): ПТТ + адеметионин, 400,0 мл. Группа 4 (контрольная): р-р глюкозы 5% 400,0 мл	ЛИТПП
Результат: 1. Наибольшая частота ↓ показателя ЛИТПП регистрировалась в группе 2 и превосходила этот показатель в группе 3 и контрольной группе в 1,9 и 2,5 раза. 2. ↓ ЛИТПП в группе 1 наблюдалось в 1,25 раз реже, чем в группе 2. 3. Максимальное ↓ ЛИТПП в группе 2 превышало таковое значение в группе 3 и контрольной группе на 30% и в 2,1 раза. 4. Максимальный риск ↓ ЛИТПП был зарегистрирован у группы 2 и превышал таковой в группе 3 и контрольной группе в 1,9 и 2,5 раза. 5. Максимальный шанс ↓ ЛИТПП в группе 2 в 1,4, 2,3 и 3,2 раза превосходил таковой в группах 1, 3 и контрольной группе							
5	А.И. Горюшко и соавт. [15]	Ремаксол, адеметионин	Проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование	65 пациентов (нет данных о половой принадлежности и возрасте)	Туберкулез органов дыхания	Группа 1 (контрольная): ПТТ + р-р глюкозы 5% 400,0 мл. Группа 2 (основная): ПТТ + адеметионин, 400,0 мл. Группа 3 (основная): ПТТ + Ремаксол, 400,0 мл.	Общий белок, ОБ, ПБ, АСТ, АЛТ, ЩФ
Результат: 1. Уровень ОБ был значимо ↓ на 34,2% в группе пациентов, получавших адеметионин ($p < 0,05$), и на 36,7% в группе Ремаксола ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация ПБ была ↓ на 32,5 и 35,0% соответственно ($p < 0,05$). 2. При введении адеметионина уровень АЛТ ↓ в 3,2 раза, АСТ – в 1,8 раза ($p < 0,05$), при введении Ремаксола в 3,5 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. 3. Отмечалось значимое ↓ уровня ЩФ в группе адеметионина – на 37,3% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), в группе Ремаксола – на 38,1% ($p < 0,05$)							

● **Таблица 1 (продолжение).** Характеристика исследований, вошедших в обзор

● **Table 1 (continuation).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
2-я категория							
6	NCT05789797* (2024)	Ремаксол, адеметионин	Мультицентровое международное проспективное неинтervенционное параллельное исследование	368 пациентов (возраст в группе Ремаксола – $55,52 \pm 9,39$ года, в группе адеметионина – $56,42 \pm 8,77$ года)	Рак молочной железы, рак ободочной кишки, рак желудка, рак бронхов и легкого	Группа 1 (основная): ПХТ + Ремаксол 400,0 мл. Группа 2 (группа сравнения): ПХТ + адеметионин 800,0 мл	Шкала ECOG, шкала Шапошникова, шкала Карновского, шкала CTCAE, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГТТ
Результат: 1. ↑ доли пациентов с результатом 0 баллов по шкале ECOG в группе 1 по сравнению с группой 2: 9,79% против 1,99% ($p < 0,05$). 2. Среднее значение по шкале Шапошникова ↓ на 5,02 и 5,40 в группах 1 и 2 соответственно ($p \geq 0,05$). 3. У пациентов наблюдалось улучшение по шкале Карновского: 3,55 и 2,52 % на 2-м визите, на 3-м визите – 6,23% и 6,35%, к 4-му визиту – на 5,07 и 4,41% от исходного уровня в группах 1 и 2 соответственно. 4. Доля пациентов с токсичностью хотя бы одной из систем или органов, оцененной по шкале CTCAE, была сопоставима между группами на разных визитах. На 1-м визите степень I токсичности была зарегистрирована у 96,59% пациентов в группе 1 и 98,31% в группе 2, на 3-м визите – у 90,36 и 89,01%, на 4-м визите – у 89,29 и 85,94% соответственно. 5. У пациентов группы 2 чаще происходила нормализация показателей ЩФ, АЛТ, ГТТ, АСТ. 6. Динамика ↓ ГТТ была более выраженной в группе 2. 7. В ходе исследования зафиксировано 6 НЛР у 6 пациентов, однако все имели легкую или умеренную степень тяжести. Безопасность применения препарата Ремаксол была подтверждена							
3-я категория							
7	В.Г.Черенков и соавт.[16]	Ремаксол	Простое проспективное исследование с ретроспективным контролем	240 пациентов (нет данных о половой принадлежности и возрасте)	Колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак легкого	Группа 1 (основная): ПХТ + Ремаксол 400,0 мл. Группа 2 (основная): ПХТ + Эссенциале 2–4 ампулы (10–20 мл). Группа 3 (контрольная, ретроспективная): ПХТ	Общий белок, альбумин, ОБ, ПБ, НПБ, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГТТ, холестерин, ЛДГ
Результат: 1. Различия большинства лабораторных показателей в группе 1 по сравнению с контрольной на 11-е сут. ПХТ значимы на уровне $p < 0,05$. 2. Ремаксол в сравнении с контрольной группой позволил ↓ частоту лекарственного токсического гепатита на $30 \pm 3,7\%$ по сравнению с контрольной группой и на $6,5 \pm 2,9\%$ по сравнению с группой Эссенциале							
8	О.М. Конопацкова, С.В.Аверьянова [17]	Ремаксол	Проспективное контролируемое клиническое исследование	145 пациентов (данных о половой принадлежности нет, возраст – $62,9 \pm 8,5$ года)	Колоректальный рак	Группа 1 (основная): ПХТ + Ремаксол. Подгруппа 1: ПХТ (схема FOLFOX (оксалиплатин 85 mg/m^2 , 2-часовая в/в в 1-й день; лейковарин 400 mg/m^2 , 2-часовая в/в в 1-й и 2-й дни; фторурацил 400 mg/m^2 в/в, затем 600 mg/m^2 , 22-часовая в/в в 1-й и 2-й дни)) + Ремаксол, 400,0 мл. Подгруппа 2: ПХТ (схема FOLFIRI (иринотекан 180 mg/m^2 в/в капельно в 1-й день; лейковарин 200 mg/m^2 в/в в 1-й день; фторурацил 400 mg/m^2 струйно в 1-й день, затем фторурацил $2,4–3,0 \text{ g/m}^2$, 24-часовая в/в)) + Ремаксол, 400,0 мл. Группа 2 (контрольная): ПХТ. Подгруппа 1: ПХТ по схеме FOLFOX. Подгруппа 2: ПХТ по схеме FOLFIRI	ЩФ, шкала ECOG
Результат: 1. У пациентов с метастазами в печени уровень ЩФ был ↑, достигая максимальных значений на фоне 4-го курса ПХТ; у пациентов без метастазов – на фоне 6-го курса, и показывал более быструю и выраженную положительную динамику при приеме Ремаксола. 2. В группе 1, получавшей Ремаксол, 0–1 балл по шкале ECOG был зарегистрирован у 79,7% пациентов, в группе 2 (контрольная) – у 65,1%. 3. Продемонстрировано значимое ↑ качества жизни пациентов за счет повышения показателей физической, психической и социальной активности на фоне приема Ремаксола после органосохраняющих операций. 4. НЛР при приеме Ремаксола не выявлено							

Таблица 1 (продолжение). Характеристика исследований, вошедших в обзор**Table 1 (continuation).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
9	О.М. Конопацкова, С.В. Аверьянова [18]	Ремаксол	Проспективное контролируемое клиническое исследование	300 пациентов (женщины – 100%, возраст – 45–55 лет)	Рак молочной железы	Группа 1 (основная): ПХТ (схема FAC (фторурацил 500 мг/м ² в/в в 1-й день; доксорубицин 50 мг/м ² , в/в в 1-й день; циклофосфамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день)) с повторением курса каждые 3 нед. Всего 6 курсов + Ремаксол 400,0 мл. Группа 2 (контрольная): ПХТ + глюкозоэлектролитная смесь	Об, АСТ, АЛТ, ЩФ, шкала ECOG
	Результат: По окончании терапии: 1. У больных, получавших Ремаксол, уровни АСТ и АЛТ ↓, но не достигали исходных показателей, в то время как в группе 2 они не имели тенденции к ↓. 2. Показатели ЩФ в обеих группах достигали максимума на фоне 4-го курса ПХТ и более выраженно ↓ к концу лечения в основной группе. 3. 0 баллов по шкале ECOG было зафиксировано у 90 (60%) больных, в то время как в группе 2 только у 71 (47,4%), а 1 балл отмечен только у 29,7% (44 пациентки) в группе 1 и у 42,2% (63 пациентки) в группе 2. 4. Оценка интегральных показателей качества жизни (тест SF = 36) показала, что у пациенток, получавших Ремаксол, на +4 ↑ средний балл показателя жизненной активности ($p < 0,05$), на +4,75 ↑ показатель психического здоровья ($p < 0,05$). На +5,2 балла ↑ интегральный показатель физического здоровья ($p < 0,05$). Социальная активность больных ↑ на +6 баллов ($p < 0,05$). Максимальное ↑ по шкале социальной активности отмечено у 124 (82,7%) женщин						
10	А.В. Мордыш и соавт. [19]	Ремаксол, адеметионин	Проспективное контролируемое клиническое исследование	177 пациентов (мужчины – 59,3%, женщины – 41,7%, возраст – 18–50 лет)	Туберкулез органов дыхания	Группа 1 (основная): ПТТ + Ремаксол, 400,0 мл. Группа 2 (основная): ПТТ, АРВТ, терапия гепатита В, С + Ремаксол, 400,0 мл. Группа 3 (группа сравнения): ПТТ + адеметионин, 400–800 мг в/в, далее 800–1 600 мг (таблетки)	АЛТ, АСТ, Об, ПБ
	Результат: По окончании терапии: 1. ↓ АЛТ на 86,9% в группе 1, на 81,0% в группе 2, на 77,8% в группе 3 ($p < 0,05$). 2. ↓ АСТ на 74,1% в группе 1, на 68,8% в группе 2, на 66,9% в группе 3 ($p < 0,05$). 3. ↓ Об в группах 1 и 2 в 3,8 раза, в группе 3 – в 3,3 раза ($p < 0,05$)						
11	Д.С. Суханов [20]	Ремаксол, Реамберин, адеметионин	Проспективное контролируемое клиническое исследование	140 пациентов (мужчины – 62,1%, женщины – 38,9%, возраст – 36,5 ± 4,8 года)	Туберкулез органов дыхания	Группа 1 (основная): ПТТ + Реамберин 400,0 мл. Группа 2 (основная): ПТТ + Ремаксол 400,0 мл. Группа 3 (основная группа): ПТТ + адеметионин 400,0 мл. Группа 4 (группа сравнения): ПТТ + р-р глюкозы 5% 400,0 мл	ОАСп, ОАСт, ГПО, ГСТ, СОД
	Результат: 1. В группе 2 значительно ↑ ОАСп (+47,4% от исходного), в группах 1 и 3 ↑ показателя – +11,2 и +10,1% соответственно. 2. Зарегистрированное ↑ уровня ОАСт на фоне терапии Ремаксолом в 3,3 ($p < 0,01$) и 2,0 ($p < 0,05$) раза превышало аналогичный показатель в группах, получавших адеметионин и Реамберин соответственно. 3. Отмечалось ↑ уровня ГПО у 15 (42,9%) пациентов группы 2, у 9 (25,7%) пациентов группы 3, у 4 (11,4%) пациентов группы 1, у 2 (5,7%) пациентов группы 4. 4. ↓ уровня ГСТ наблюдалось в 57,1% случаев (20 пациентов) в группе 1, в 48,6% случаев (17 пациентов) в группе 3 и в 71,4% случаев (25 пациентов) в группе 4. При этом конечный уровень ГСТ у пациентов 2 группы превышал на 22,5, 18,5 ($p < 0,05$) и 23,5% ($p < 0,01$) аналогичные показатели в группах 1, 3 и 4 соответственно. 5. Активность СОД у больных группы 2 превышала показатели групп 1 и 3 на 20 и 30% ($p < 0,05$), а по сравнению с группой 4 – на 65% ($p < 0,01$). По окончании терапии у больных получавших 5% раствор глюкозы уровень активности СОД был ↓, чем у пациентов в группах Реамберина, Ремаксола и Адеметионина на 40,0, 43,8 и 35,7 % соответственно. Частота ↑ уровня СОД составила 48,6% в группе 1, 60% в группе 2, 37,1% в группе 3 и 22,9% в группе 4						
12	Д.С. Суханов и соавт. [21]	Ремаксол, Цитофлавин	Проспективное контролируемое клиническое исследование	56 пациентов (нет данных о половой принадлежности, возраст – 31,9 года)	Туберкулез органов дыхания	Группа 1 (основная): ПТТ + Цитофлавин по 10,0 мл на р-ре глюкозы 5% 200,0 мл. Группа 2 (контрольная): ПТТ + р-р глюкозы 5%. Группа 3 (основная): ПТТ + Ремаксол 400,0 мл	АЛТ, АСТ, цитолиз, СОД, каталаза
	Результат: По окончании терапии: 1. Наблюдалось ↓ АЛТ у пациентов в группе 1 в 93,4% случаев, в группе 2 – в 63,6%, в группе 3 – в 75,1%. 2. Регистрировалось ↓ АСТ у пациентов в группе 1 в 93,4% случаев, в группе 2 – в 70,0%, в группе 3 – в 80,0%. 3. Динамика изменений цитолиза была наибольшим образом выражена в группе 3 – ↓ на 189,3 МЕ/мл, затем в группе 1 – ↓ на 92,2 МЕ/мл, в группе 2 – ↓ на 43,4 МЕ/мл. 4. Отмечено ↑ уровня СОД в основной группе на 115% у 76,9% пациентов против 66,3% у 67,0% в контрольной группе. 5. Уровень каталазы ↑ в основной группе на 47,2% у 69,2% пациентов против 8,4% у 44,4% в контрольной группе						

● **Таблица 1 (окончание).** Характеристика исследований, вошедших в обзор

● **Table 1 (ending).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
13	Д.С. Суханов, М.Г. Романцов [22]	Ремаксол	Проспективное контролируемое клиническое исследование	75 пациентов (в основной группе: мужчины – 52,5%, женщины – 48,8%, возраст – $32,5 \pm 4,8$ года, данных о контрольной группе нет)	ХВГС, туберкулез органов дыхания	Группа 1 (основная): ПТТ + Ремаксол 400,0 мл. Подгруппа пациентов с ХВГС: терапия ХВГС + ПТТ Группа 2 (группа сравнения): р-р глюкозы 5%	Коэффициент де Ритиса, Об, ПБ, ЩФ, ГПТ, АЛТ, АСТ, средняя концентрация МК в крови
Результат:							

* Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АРВТ – антиретровирусная терапия; ГПТ – гамма-глутамилтрансфераза; ГПО – глутатионпероксидаза; ГСТ – глутатион-S-трансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛИТПП – лабораторный индекс тяжести поражения печени; МК – мочевая кислота; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; ОАСП – общая антиоксидантная способность; ОАСт – общий антиоксидантный статус; Об – общий билирубин; СОД – супероксиддисмутаза; ПВ – промежуточное время; ПБ – прямой билирубин; НПБ – непрямой билирубин; ПТТ – противотуберкулезная терапия; ПХТ – полихимиотерапия; СП/ОТ – специфическая предоперационная терапия; ЩФ – щелочная фосфатаза; ХВГС – хронический вирусный гепатит С.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Идентификация, скрининг, включение в обзор доказательств

Алгоритм поэтапного поиска исследований представлен на рис. 1. На 1-м этапе было получено 160 публикаций, удовлетворяющих совокупным критериям в базах данных PubMed, MEDLINE, eLIBRARY.RU, РИНЦ.

Этап идентификации включал в себя, помимо системного поиска по критериям, отбор по названиям и абстрактам публикаций. На этом этапе два исследователя независимо друг от друга провели скрининг, по результатам которого были удалены нерелевантные публикации ($n = 143$). В случае расхождения мнений о включении публикаций в дальнейший процесс скрининга консенсус был достигнут после обсуждения. Также проводили исключение дублированных статей (всего было исключено 2 публикации). По результатам этапа идентификации число отобранных статей составило 17.

На этапе скрининга в результате независимой работы двух исследователей с абстрактами, в совокупности 4 исследования были исключены из обзора. Основными причинами исключения были наличие дубликатов и отсутствие полного текста статей. Дальнейшую оценку на критерии приемлемости проводили для 13 публикаций.

Таким образом, 13 исследований полностью соответствовали заявленным критериям отбора и были включены в обзор.

Характеристика исследований

Все статьи, вошедшие в обзор, представляют собой исследования, опубликованные в медицинских журналах. Среднее количество участников составило более

176 человек. Наибольшая часть исследований была посвящена ЛПП при лечении туберкулеза органов дыхания ($n = 7/13$; 53,85%) и онкологических заболеваний ($n = 5/13$; 38,46%). Одно исследование было посвящено гепатопротекторной терапии ЛПП при ВИЧ-инфекции ($n = 1/13$; 7,69%). Средний возраст пациентов в исследованиях составил 41,9 года.

Большая часть исследований была проведена с включением пациентов обоих полов ($n = 5/13$; 38,46%). В 30,7% исследований данные о половой принадлежности пациентов отсутствовали.

Все публикации, включенные в обзор, были классифицированы на 3 категории в зависимости от их дизайна. Открытые рандомизированные исследования (1-я категория) составили 38,46% ($n = 5/13$). В выборку также вошло 1 мультицентровое международное проспективное неинтенционное параллельное исследование ($n = 1/13$; 7,69%) (2-я категория). В 7 статьях дизайн был определен как проспективное контролируемое клиническое исследование, что составляет 53,85% (3-я категория). В 2 исследованиях был представлен метод рандомизации ($n = 2/13$; 15,38%). В остальных публикациях описание методологии отсутствовало ($n = 3/13$; 23,08%).

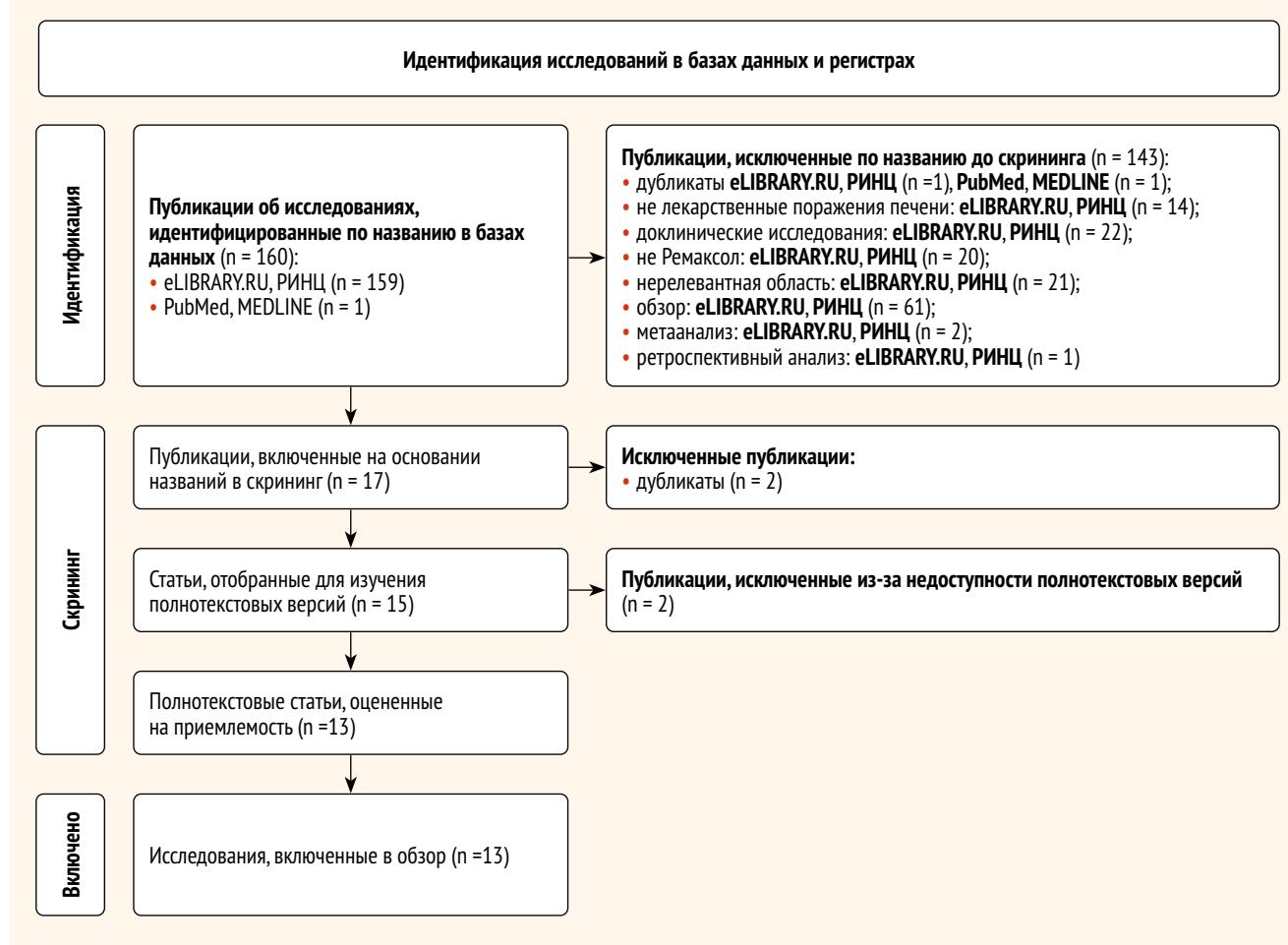
Продолжительность исследований была описана во всех публикациях, вошедших в обзор, и составила в среднем 9 дней (размах: 5 сут. – 1 мес.).

Краткая характеристика каждого испытания приведена в табл. 1 [11–22].

В подавляющем большинстве статей оценивалась динамика следующих показателей у пациентов ($n = 10/13$; 76,92%): аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной

● Рисунок 1. Диаграмма систематического обзора. Использован макет PRISMA 2020 [7]

● Figure 1. Systematic review diagram. PRISMA 2020 layout used [7]



фосфатазы (ЩФ) (n = 9/13; 69,23%), общего билирубина (ОБ) (n = 8/13; 61,54%) и прямого билирубина (ПБ) (n = 6/13; 46,15%), общего белка и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (n = 4/13; 30,77%). В меньшей степени в исследованиях учитывались такие показатели, как шкала ECOG (n = 3/13; 23,08%), общая антиоксидантная способность (ОАСп), общий антиоксидантный статус (ОАСт), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), коэффициент де Ритиса, альбумин, супероксиддисмутаза (СОД) (n = 2/13; 15,38%). Единичные исследования учитывали динамику лабораторного индекса тяжести поражения печени (ЛИТПП), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатион-S-трансферазы (ГСТ), шкалу Шапошникова, шкалу Карновского и шкалу СТСАЕ, ECOG, динамику непрямого билирубина (НПБ), каталазы, средней концентрации мочевой кислоты (МК) в крови (n = 1/13; 7,69%). В 23,08% публикаций проводилась оценка нежелательных лекарственных реакций (НЛР) после приема Ремаксола (n = 3/13).

Оценка риска смещения

На основании оценки с использованием инструмента RoB 2 выявлены основания для опасений по поводу общего риска смещения эффекта во всех включенных исследованиях (рис. 2). Все работы имели риск среднего уровня,

● Рисунок 2. Результаты оценки риска смещения эффекта во включенных клинических исследованиях по шкале RoB 2

● Figure 2. The results of the assessment of the risk of effect bias in the included clinical trials on the RoB 2 scale

Исследование	Риск предвзятости доменов					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Д.С. Суханов и соавт. [11]	?	+	+	?	+	?
Д.А. Бондаренко и соавт. [12]	?	+	+	?	+	?
Е.М. Шифман и соавт. [13]	?	+	+	?	+	?
Д.С. Суханов [14]	?	+	+	?	+	?
А.И. Горюшко и соавт. [15]	?	+	+	?	+	?

" " высокий риск; "?" средний риск; "+" низкий риск

D1 – предвзятость, возникшая в результате процесса randomизации; D2 – предвзятость из-за отклонений от запланированных мероприятий; D3 – предвзятость из-за отсутствия данных о результатах; D4 – предвзятость в оценке результата; D5 – предвзятость в выборе заявленного результата; Overall – общий риск предвзятости [9].

связанный с отсутствием сокрытия распределения участников, а также отсутствием ослепления участников и исследовательского персонала, что повышает риск смещения при оценке конечных точек. Риск смещения вследствие выборочного сообщения результатов и публикации был признан низким, поскольку все исследования предоставляли полные данные по заявленным конечным точкам.

Применение шкалы ROBINS-I продемонстрировало наличие умеренного риска систематической ошибки во всех проанализированных работах (рис. 3). В исследовании О.М. Конопацковой и С.В. Аверьяновой был отмечен существенный методологический недостаток, выразившийся в избирательном представлении лишь части результатов (динамика ШФ и показателей по шкале ECOG), что вызывает обоснованные опасения относительно возможной предвзятости в отборе отчетных данных [17]. Увеличивает риск смещения отсутствие в исследовании NCT05789797¹ (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») детализированных данных по ключевым лабораторным показателям (АЛТ, АСТ, ГГТ, ШФ, уровни Об и ПБ) в разрезе исследуемых групп, что существенно ограничивает возможности объективной оценки эффективности вмешательства и повышает риск систематической ошибки². Важно отметить, что все проанализированные работы характеризовались средним уровнем риска смещения, обусловленным отсутствием адекватного сокрытия распределения пациентов и процедур ослепления исследовательского персонала. При этом риск публикационной предвзятости можно считать минимальным, поскольку все исследования содержали полные данные по заявленным первичным конечным точкам. Однако указанные ограничения требуют учета при интерпретации результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного систематического обзора было проанализировано 13 публикаций, индексированных в базах данных PubMed, MEDLINE, eLIBRARY.RU и РИНЦ. Все авторы отмечали положительный эффект от применения Ремаксола и Реамберина, а также целесообразность их включения в терапевтические схемы. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованным систематическим обзором, содержащим метааналитическую оценку применения Ремаксола в качестве гепатопротектора [23].

Аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза

В 10 исследованиях, вошедших в систематический обзор, была проведена оценка динамики АЛТ и АСТ у пациентов с ЛПП на фоне терапии основного заболевания до и после применения гепатопротекторов. Д.С. Суханов и соавт. отмечали статистически значимое снижение АЛТ у пациентов с туберкулезом органов дыхания в 3 раза (88,9%, $p < 0,05$). При этом индивидуальная динамика снижения АЛТ в группе, получавшей Ремаксол, была выше, чем в группе, получавшей Реамберин, и группе сравнения

● **Рисунок 3.** Результаты оценки риска смещения эффекта во включенных клинических исследованиях по шкале ROBINS-I
 ● **Figure 3.** Results of the assessment of the risk of effect bias in the included clinical trials on the ROBINS-I scale

Исследование	Риск предвзятости доменов							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
О.М. Конопацкова, С.В. Аверьянова [17]	+	?	+	+	+	?	?	?
О.М. Конопацкова, С.В. Аверьянова [18]	+	?	+	+	+	?	+	+
В.Г. Черенков и соавт. [16]	+	?	+	+	+	?	+	+
А.В. Мордык и соавт. [19]	+	?	+	+	+	?	+	+
Д.С. Суханов [20]	+	?	+	+	+	?	+	+
Д.С. Суханов и соавт. [21]	+	?	+	+	+	?	+	+
Д.С. Суханов, М.Г. Романцов [22]	+	?	+	+	+	?	+	+
NCT05789797* (2024)	+	?	+	+	+	?	?	?

“+” высокий риск; “?” средний риск; “-” низкий риск

*Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>. D1 – ошибка из-за смещения факторов; D2 – предвзятость из-за выбора участников; D3 – ошибка в классификации вмешательств; D4 – ошибка из-за отклонений от предполагаемых вмешательств; D5 – ошибка из-за отсутствия данных; D6 – предвзятость в изменении результатов; D7 – предвзятость в выборе сообщаемого результата; Overall – общий риск предвзятости [10].

(р-р глюкозы 5%), в 1,2 и 2,5 раза соответственно. Нормализация уровня фермента наблюдалась у 26,6% (Реамберин) и 31,1% (Ремаксол) пациентов. В исследовании также отмечалось снижение АСТ на фоне гепатопротекторной терапии в 3,2 (86,6%) и 2,8 раза (88,8%) для Реамберина и Ремаксола соответственно ($p < 0,05$). Наблюдалось пре-вышение индивидуальной динамики в группах, получавших Реамберин и Ремаксол, по отношению к группе сравнения в 2,1 и 2 раза ($p < 0,05$). Нормализация уровня АСТ по окончании терапии регистрировалась у 62,3% пациентов в группе Реамберина и 55,6% в группе, получавшей Ремаксол [11].

В исследовании Д.А. Бондаренко и соавт. у пациенток с раком яичников при применении Ремаксола на фоне полихимиотерапии (ПХТ) уровень ферментов практически не изменялся по сравнению с исходными значениями и был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе: АЛТ – на 72,2% и АСТ – на 40,9% ($p < 0,05$) [12].

Е.М. Шифман и соавт. исследовали уровень АСТ и АЛТ у беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией, которые были разделены на 2 группы. Группа 1 была randomизирована в 2 подгруппы: подгруппа 1 получала специфическую предоперационную терапию с Ремаксолом, подгруппа 2 – специфическую предоперационную терапию без Ремаксола. Группа 2 была представлена пациентками с физиологическим течением беременности без специфической предоперационной терапии. Так, уровень АЛТ у подгруппы 1 исходно был $56,8 \pm 5,9$ ($p < 0,01$), а на 5-е сут. после

¹ Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

² Ibid.

операции – $26,7 \pm 3,1$; у подгруппы 2 – $55,3 \pm 6,7$ ($p < 0,01$) и $57,3 \pm 6,9$ ($p < 0,01$); у группы 2 – $26,6 \pm 3,4$ и $25,8 \pm 2,5$ соответственно. Уровень АСТ у 1 подгруппы – до $55,5 \pm 5,7$ ($p < 0,01$), на 5-е сут. после операции – $22,9 \pm 3,1$; у подгруппы 2 – $57,2 \pm 7,4$ ($p < 0,01$) и $54,8 \pm 7,5$ ($p < 0,01$); у группы 2 – $21,9 \pm 2,9$ и $22,4 \pm 2,8$ соответственно. Наблюдалось отсутствие значимых различий в уровнях АЛТ и АСТ у беременных пациенток подгруппы 1 и контрольной группы, что свидетельствовало о выраженному эффекте Ремаксола [13].

А.И. Горошко и соавт. в статье, посвященной оценке эффективности Ремаксола у больных туберкулезом органов дыхания, продемонстрировали снижение уровня АЛТ и АСТ в 3,5 и 1,9 раза в группе с применением гепатопротектора по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Стоит отметить, что адеметионин в исследовании снижал показатели в 3,2 и 1,8 раза соответственно [15].

В исследовании³, проведенном ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (NCT05789797), у пациентов с онкологией, получавших дополнительно Ремаксол, наблюдалась более частая нормализация уровня АЛТ к 7-му, 15-му и АСТ к 7-му, 15-му и к 28-му дню после начала терапии или к моменту возобновления ПХТ по сравнению с группой адеметионина ($p < 0,05$).

В.Г. Черенков и соавт. также отмечали статистически значимое изменение лабораторных показателей у пациентов с онкологией при терапии Ремаксолом по сравнению с группой, получавшей Эссенциале, и контрольной группой на фоне ПХТ. Так, в группе Ремаксола на 11-е сут. гепатопротекторной терапии уровень АЛТ был $18,35 \pm 9,28$ (исходно – $22,99 \pm 17,34$), в группе Эссенциале – $19,57 \pm 13,13$ (исходно – $21,7 \pm 12,1$), в контрольной группе – $27,58 \pm 18,28$ (исходно – $20,84 \pm 12,00$), а уровень АСТ – $21,59 \pm 6,78$ (исходно – $23,71 \pm 10,53$), $25,18 \pm 19,89$ (исходно – $23,50 \pm 8,9$), $29,03 \pm 15,07$ (исходно – $23,30 \pm 12,87$) соответственно [16].

В исследовании О.М. Конопацкой и С.В. Аверьяновой у пациенток с раком молочной железы при приеме Ремаксола на фоне ПХТ отмечали более быструю нормализацию АСТ и АЛТ, однако исходные показатели не были достигнуты, в то время как в контрольной группе они не имели динамики снижения [18].

А.В. Мордыш и соавт. в статье, посвященной терапии ЛЛП у пациентов с туберкулезом органов дыхания, регистрировали снижение уровня АЛТ на 86,9% (группа 1 – пациенты с туберкулезом, получающие Ремаксол), 81,0% (группа 2 – пациенты с туберкулезом + ВИЧ-инфекцией + хронический вирусным гепатитом (ХВГ) В или С, получающие Ремаксол), 77,8% (группа 3 – пациенты с туберкулезом, получающие адеметионин). Уровень АСТ к концу терапии снизился на 74,1, 68,8 и 66,9% соответственно ($p > 0,05$) [19].

В публикации Д.С. Суханова и соавт. у пациентов с туберкулезом органов дыхания оценивалась динамика АЛТ и АСТ при приеме Цитофлавина и Ремаксола. Снижение уровня ферментов в группе Цитофлавина было достигнуто у 93,4% пациентов и у 80% в группе Ремаксола, в то время как в группе сравнения (р-р глюкозы 5%) снижение наблюдалось у 63,6 и 70% больных соответственно [21].

В другом исследовании, проведенном Д.С. Сухановым и М.Г. Романцовым, было показано, что у пациентов с туберкулезом на фоне приема Ремаксола показатели АЛТ и АСТ снижались к концу терапии в 2 и 1,3 раза по сравнению с контрольной группой (р-р глюкозы 5%) [22].

Коэффициент де Ритиса

Исследование Д.С. Суханова и соавт. показало, что исходные значения коэффициента де Ритиса у обследованных пациентов с туберкулезом были снижены на 11,0–20,9% по сравнению с нижней границей уровня у здоровых лиц без статистически значимых межгрупповых различий. На фоне проводимой терапии в группах адеметионина и сравнения (р-р глюкозы 5%) значения показателя существенно не менялись (прирост на 2,6–2,8% от исходного уровня), в то время как у пациентов на фоне применения Ремаксола показатель вырос на 13,3%. У пациентов, получавших Реамберин, значение коэффициента де Ритиса снизилось на 17,3% от исходного уровня, что говорит об ускоренном темпе снижения уровня АСТ по сравнению с АЛТ под действием гепатопротектора [11]. В публикации Д.С. Суханова и М.Г. Романцова средние значения коэффициента де Ритиса у наблюдавших больных были в 2,4 раза ниже нормальных значений. К окончанию лечения у больных основной группы, проходивших лечение Ремаксолом, коэффициент нормализовался ($0,9 \pm 0,09$), при этом у больных подгруппы с сопутствующим вирусным гепатитом С он составил $0,67 \pm 0,08$ [22].

Щелочная фосфатаза

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. на фоне терапии у больных с туберкулезом, получавших Ремаксол и Реамберин, отмечена тенденция к снижению уровня ЩФ в 1,4 раза ($p > 0,05$), у пациентов группы сравнения тенденция к повышению уровня фермента сохранялась. Нормализация уровня ЩФ отмечена у 15,6 и 26,7% пациентов в группах Реамберина и Ремаксола соответственно и у 8,9% пациентов в группе сравнения [11].

Д.А. Бондаренко и соавт. отмечали, что в экспериментальной группе пациенток с раком яичников, получавших Ремаксол, на 5-е сут. лечения уровень фермента практически не претерпевал существенных изменений по сравнению с этими параметрами до лечения и был значимо ниже относительно показателей контрольной группы – на 48% ($p > 0,05$) [12].

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. с участием беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией было выявлено, что при применении Ремаксола у подгруппы, которой дополнительно в послеоперационном периоде назначался гепатопротекторный метаболит Ремаксол, отмечено значимое снижение уровня фермента ($p > 0,05$) вследствие выраженного антихолестатического эффекта препарата. У пациенток подгруппы, где Ремаксол не назначался, ЩФ снижалась незначительно ($p < 0,01$), что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой терапии [13].

А.И. Горошко и соавт. в статье, посвященной оценке эффективности Ремаксола у пациентов с ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии, отметили, что снижение

³ Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>

уровня ЩФ в группе адеметионина по сравнению с контрольной составило 37,3% ($p < 0,05$), а при введении Ремаксола – 38,1% ($p < 0,05$) [15].

В рамках проспективного исследования⁴ безопасности и эффективности препарата Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», NCT05789797), проведенного у пациентов с лекарственными поражениями печени, обусловленными химиотерапией опухолей, было установлено, что наиболее часто наблюдалась нормализация уровня ЩФ после начала терапии у пациентов, получавших Ремаксол, по сравнению с группой, получавшей адеметионин ($p < 0,05$).

В исследовании В.Г. Черенкова и соавт. с участием онкологических пациентов наблюдалось минимальное снижение уровня ЩФ на 11-е сут. при терапии Ремаксолом – до $134,2 \pm 42,64$ (при исходном уровне $137,48 \pm 61,5$), тогда как в других группах наблюдался резкий рост уровня ЩФ: в группе фосфолипидов – с $133,3 \pm 52,4$ до $219,95 \pm 42,43$, в контрольной группе – $121,9 \pm 35,36$ до $233,45 \pm 47,67$ [16].

В исследовании О.М. Конопацкой и С.В. Аверьяновой у больных с раком молочной железы на фоне ПХТ к 4-му курсу терапии достигнуты максимальные значения уровня ЩФ, однако к 6-му курсу терапии в группе Ремаксола наблюдалось более выраженное снижение уровня показателя [18]. В исследовании 2016 г. тех же авторов выявлено, что у больных с метастазами в печени уровень ЩФ был выше, достигая максимальных значений на фоне 4-го курса ПХТ; у больных без метастазов – позднее, на фоне 6-го курса, и показывал более быструю и выраженную положительную динамику на фоне применения Ремаксола [17].

Исследование Д.С. Суханова и М.Г. Романцова показало, что уровень ЩФ изначально и на протяжении курса терапии у больных с туберкулезом, получавших Ремаксол, существенно не менялся (исходно – $70,8 \pm 7,4$ Ед/л, по окончании терапии – $68,7 \pm 7,2$ Ед/л), при этом повышение ее уровня до начала терапии отмечено в 3,2% случаев, однако уже к середине терапии показатель находился в пределах нормы [22].

Общий билирубин

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. у пациентов с туберкулезом по окончании терапии повышенный уровень Об сохранялся в 6,7% случаев в группе, получавшей Ремаксол, и в 6,7% случаев в группе сравнения. Исходно гипербилирубинемия наблюдалась у 22,2% пациентов в группе Ремаксола и у 13,3% в группе сравнения [11].

В публикации Д.А. Бондаренко и соавт. отмечалось, что у пациентов с раком яичников наблюдались статистически значимые различия в показателях, связанных с уровнем Об. В частности, введение Ремаксола приводило к увеличению концентрации последнего на 26,3% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [12].

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. после проведения предоперационной подготовки на 1-м и 2-м этапах исследования различия по показателю Об в подгруппе с введением Ремаксола в послеоперационном периоде и подгруппе без введения Ремаксола у беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией по сравнению с контрольной

группой были статистически значимыми ($p < 0,01$). После назначения Ремаксола наблюдали значимое снижение показателя с $16,4 \pm 1,3$ до $8,7 \pm 1,4$. В подгруппе без Ремаксола снижения не было получено (динамика 2–5-го этапов: $17,2 \pm 1,8$ – $18,1 \pm 1,8$). Различия между подгруппами на последних этапах исследования были статистически значимы, что подтверждает положительное влияние Ремаксола на пациентов в составе предоперационной подготовки [13].

А.И. Горошко и соавт. отмечали, что на 11-й день лечения пациентов с туберкулезом уровень Об был значимо ниже: на 34,2% в группе, получавшей адеметионин ($p < 0,05$), и на 36,7% в группе, получавшей Ремаксол ($p < 0,05$) [15].

В исследовании В.Г. Черенкова и соавт. наблюдался умеренный рост значения Об у пациентов с онкологическим заболеванием. При этом у пациентов, получавших Ремаксол, его повышение достигало $13,63 \pm 4,52$ (исходно – $11,49 \pm 4,02$), а в группе, получавшей фосфолипиды, (исходно – $12,34 \pm 3,98$) и контрольной группе (исходно – $12,05 \pm 4,48$) фиксировался более выраженный рост показателя – до $14,01 \pm 5,36$ и $15,81 \pm 7,06$ соответственно [16].

А.В. Мордыш и соавт. было проанализировано влияние лечения Ремаксолом на уровень Об у пациентов с активным туберкулезом легких. В исследуемой выборке выделялись 2 группы: группа 1 состояла из больных, в анамнезе которых не было указаний на наличие вирусного гепатита В или С и ВИЧ-инфекции, в то время как группа 2 включала пациентов с указанными заболеваниями. Результаты показали, что после курса лечения Ремаксолом уровень Об в группе 1 уменьшился в 3,8 раза ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона), тогда как в контрольной группе – в 3,3 раза ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона) [19].

В публикации Д.С. Суханова и М.Г. Романцова была проанализирована частота гипербилирубинемии у пациентов с легочным туберкулезом до начала терапии. В основной группе данный синдром наблюдался у 9,7% обследованных, в то время как в группе Ремаксола этот показатель составил 3,2%. По завершении курса лечения с применением препарата частота гипербилирубинемии снизилась до 6,6% [22].

Прямой билирубин

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. у пациентов с легочным туберкулезом по окончании терапии тенденция к снижению уровня ПБ отмечалась во всех случаях, однако нормализация уровня регистрировалась только у 11,1, 15,6 и 4,4% в группах, получавших Реамберин, Ремаксол и р-р глюкозы 5% соответственно [11].

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. с участием беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией после проведения предоперационной терапии уровень билирубина (как общего, так и прямого) в подгруппе 1 основной группы на 2-м и 3-м этапах исследования демонстрировал тенденцию к снижению. Однако различия между аналогичными показателями контрольной группы оставались статистически значимыми ($p < 0,01$). После назначения Ремаксола у пациенток подгруппы 1 на 5-е сут. после операции было зафиксировано снижение параметра ПБ с $8,4 \pm 0,8$ моль/л (перед операцией) до $1,3 \pm 0,7$ моль/л ($p > 0,05$). В то же

⁴ Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

время в подгруппе 2 основной группы регистрировалось значимое повышение значения данного показателя – с $8,2 \pm 1,3$ моль/л до $10,8 \pm 1,6$ моль/л ($p < 0,01$) [13].

В публикации А.И. Горошо и соавт. представлены данные о снижении концентрации ПБ у пациентов с туберкулезом легких под влиянием адеметионина и Ремаксола. Концентрация ПБ в группах, получавших эти препараты, была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) на $32,5$ и $35,0\%$ соответственно.

В исследовании В.Г. Черенкова и соавт. отмечено увеличение показателя ПБ к 11-м сут. терапии во всех исследуемых группах онкологических больных, при этом в группе, получавшей Ремаксол, рост был меньше – $2,48 \pm 1,71$ (исходно – $2,15 \pm 1,69$), чем в группе фосфолипидов $2,72 \pm 1,73$ (исходно – $2,35 \pm 1,44$) и контрольной группе $3,15 \pm 2,50$ (исходно – $2,30 \pm 1,49$) [16].

А.В. Мордык и соавт. провели исследование с участием пациентов с активным туберкулезом легких, разделенных на 2 группы: группа 1 состояла из больных, в анамнезе которых не было указаний на наличие вирусного гепатита В или С и ВИЧ-инфекции, в то время как группа 2 включала пациентов с указанными заболеваниями. На 7-й день введения Ремаксола было зафиксировано более выраженное снижение уровня ПБ – до $2,15$ и $4,3$ мкмоль/л соответственно (при исходных значениях $11,9$ и $18,8$ мкмоль/л). В группе сравнения уровень ПБ составил $2,0$ мкмоль/л при исходном значении $11,4$ мкмоль/л [19].

В исследовании Д.С. Суханова и М.Г. Романцова до начала терапии у больных основной группы с туберкулезом легких увеличение в $1,3$ раза ($4,28 \pm 0,5$ мкмоль/л) концентрации ПБ отмечено в $32,3\%$ случаев, а у пациентов подгруппы 1 с сопутствующим вирусным гепатитом С – в $6,5\%$ случаев. По окончании терапии снижение показателя до $2,98 \pm 0,25$ мкмоль/л отмечалось у $80,0\%$ больных основной группы и у $20,0\%$ больных подгруппы 1 ($3,11 \pm 0,32$ мкмоль/л) – на $36,4\%$ от исходной величины. Нормализация показателя наблюдалась у $42,0\%$ пациентов с гипербилирубинемией [22].

Непрямой билирубин

Динамика значений НПБ в исследовании В.Г. Черенкова и соавт. у онкологических пациентов продемонстрировала корреляцию с уровнями Об и характеризовалась умеренным увеличением к 11-му дню терапии в группе Ремаксола – до $11,14 \pm 4,20$ мкмоль/л (исходный уровень составил $9,40 \pm 3,81$ мкмоль/л). В то же время в группе, получавших фосфолипиды (исходный уровень – $9,99 \pm 3,31$ мкмоль/л), и контрольной группе (исходный уровень – $10,06 \pm 4,40$ мкмоль/л) наблюдался более выраженный рост показателя – до $11,15 \pm 4,48$ и $13,39 \pm 8,26$ мкмоль/л соответственно [16].

Гамма-глутамилтрансфераза

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. у пациентов с туберкулезом органов дыхания на фоне приема адеметионина уровень ГГТ снижался в 2–2,8 раза быстрее, чем в группах Ремаксола и Реамберина ($p < 0,05$). В контрольной группе (р-р глюкозы 5%) изменений показателя не

регистрировалось. По окончании терапии уменьшение ГГТ наблюдалось у $26,7$, $31,1$ и $35,6\%$ в группах Реамберина, Ремаксола и адеметионина. При этом референсные значения были достигнуты у $13,3$, $22,2$ и $35,6\%$ соответственно [11].

В исследовании NCT05789797⁵ (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») также было отмечено более выраженное снижение ГГТ при приеме адеметионина по сравнению с Ремаксолом у пациентов с онкологией. Динамика изменений на 2-м и 3-м визитах была статистически значима по сравнению с 1-м визитом.

В.Г. Черенков и соавт. отмечали более быстрое снижение ГГТ у пациентов с онкологией при терапии Ремаксолом по сравнению с группой, получавшей фосфолипиды, и контрольной группой на фоне ПХТ. В группе Ремаксола на 11-е сут. терапии уровень ГГТ был $31,03 \pm 10,51$ (исходно – $34,07 \pm 15,57$), в группе фосфолипидов – $50,40 \pm 24,14$ (исходно – $47,18 \pm 20,8$), в контрольной группе – $51,40 \pm 25,34$ (исходно – $47,18 \pm 21,81$) [16].

Исследование Д.С. Суханова и М.Г. Романцова показало, что у $63,3\%$ пациентов с туберкулезом органов дыхания (основная группа) на фоне приема Ремаксола показатель снизился на $28,1\%$ от исходного уровня, а у $71,4\%$ больных из подгруппы с туберкулезом и ХВГС – на $23,0\%$. При этом авторы отмечали снижение ГГТ во всех группах, однако интенсивнее этот процесс происходил в подгруппе с изолированным ЛПП по сравнению с основной группой и подгруппой с ХВГС – в $4,6$ раза [22].

Общий белок

Д.А. Бондаренко и соавт. в исследовании с участием пациенток с раком яичников измеряли концентрацию общего белка до и после ПХТ. При оценке показателя до лечения не выявлено статистически значимых различий между контрольной и экспериментальной группами (Ремаксол). На 5-е сут. лечения у пациенток, получавших Ремаксол в качестве сопроводительной терапии, отмечено увеличение уровня общего белка на $2,4\%$ по сравнению с контрольной группой, однако различия были статистически незначимы [12].

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. у беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией концентрация общего белка в подгруппе 1 (специфическая предоперационная терапия с Ремаксолом) исходно была $53,2 \pm 6,7$ ($p < 0,01$), а на 5-е сут. после операции – $61,8 \pm 7,1$ ($p < 0,05$), в подгруппе 2 (специфическая предоперационная терапия без Ремаксола) – $53,7 \pm 2,9$ ($p < 0,01$) и $50,2 \pm 6,3$ ($p < 0,01$), в группе 2 (без специфической предоперационной терапии) – $63,6 \pm 6,3$ и $63,1 \pm 4,2$ ($p > 0,05$) соответственно. Введение Ремаксола способствовало увеличению концентрации общего белка и приближало показатель к референсным значениям [13].

А.И. Горошко и соавт. отмечали снижение концентрации общего белка во всех группах пациентов с туберкулезом органов дыхания на 11-й день лечения. Так, в группе Ремаксола показатель уменьшился с $74,6$ [71,3; 78,5] до $74,2$ [71,8; 76,5], в группе адеметионина – с $75,0$ [72,5; 79,3] до $73,7$ [70,8; 77,0], в контрольной

⁵ Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

группе – с 78,0 [74,7; 80,9] до 70,4 [68,8; 74,0] [15], однако полученные данные не имели статистической значимости.

В исследовании, проведенном В.Г. Черенковым и соавт., было зафиксировано снижение концентрации общего белка у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне терапии фосфолипидами и в контрольной группе. В то же время в группе, получавшей Ремаксол, на 6-е сут. терапии наблюдалось незначительное снижение концентрации общего белка – до $71,11 \pm 5,23$ (исходное значение – $71,25 \pm 5,53$). Однако к 11-м сут. наблюдения отмечено повышение уровня общего белка до $73,70 \pm 5,20$ [16].

Альбумин

В исследовании Д.А. Бондаренко и соавт. у пациенток с раком яичников в группе, где ПХТ была дополнена внутривенным капельным введением раствора Ремаксола, уровень альбумина на 5-е сут. терапии составил $46,4 \pm 2,8$ г/л (при исходных значениях показателя $43,4 \pm 2,5$ г/л). При этом в группе, где была проведена только ПХТ, уровень альбумина снизился с $43,0 \pm 3,1$ г/л до $41,5 \pm 3,6$ г/л на 5-е сут. терапии [12].

Исследование, проведенное В.Г. Черенковыми соавт., продемонстрировало, что у онкологических пациентов, проходивших химиотерапию (ПХТ) и получавших Ремаксол, уровень альбумина увеличился с исходных $38,09 \pm 3,89$ г/л до $38,51 \pm 4,00$ г/л на 11-й день терапии. В отличие от этого, в группе, получавшей фосфолипиды, и в контрольной группе, уровень альбумина снизился до $27,57 \pm 13,13$ г/л и $21,58 \pm 18,28$ г/л соответственно (при исходных значениях $39,97 \pm 2,83$ г/л и $29,84 \pm 6,00$ г/л). Эти показатели оказались ниже нижней границы нормы для уровня альбумина у взрослых [16].

Показатели гемостаза: протромбиновое время и фибриноген

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. у ВИЧ-инфицированных беременных, получавших антиретровирусную терапию, было выявлено, что в группе пациенток, дополнительно получавших Ремаксол, протромбиновое время (ПВ) снизилось с исходных $14,8 \pm 1,2$ сек ($p < 0,01$) до $12,7 \pm 1,6$ сек ($p > 0,05$) на 5-е сут. после операции. В то же время у пациенток, получавших только антиретровирусную терапию, наблюдался рост ПВ с $14,5 \pm 0,9$ сек ($p < 0,01$) до $15,1 \pm 2,1$ сек ($p < 0,01$). В контрольной группе с физиологическим течением беременности значимых изменений ПВ не отмечалось: исходные значения составляли $12,2 \pm 0,9$ сек, а на 5-е сут. после операции – $12,5 \pm 0,8$ сек ($p > 0,05$). При введении Ремаксола дополнительно к антиретровирусной терапии уровень фибриногена вырос – от исходных значений $1,9 \pm 0,37$ ($p < 0,01$) до $4,1 \pm 0,53$ ($p < 0,01$) на 5-е сут. после операции. При этом в группе, где лечение включало только антиретровирусную терапию, фибриноген значимо не изменился (исходные значения – $2,1 \pm 0,31$, на 5-е сут. после операции – $2,0 \pm 0,1$ ($p > 0,05$)), как и у пациенток контрольной группы (исходные значения – $4,3 \pm 0,71$, на 5-е сут. после операции – $-4,4 \pm 0,95$ ($p > 0,05$)) [13].

Шкала ECOG

Шкала ECOG была разработана Восточной совместной группой по изучению онкологических заболеваний (англ. Eastern Cooperative Oncology Group) и является пятибалльной шкалой, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного. Балльная шкала предполагает оценивание результатов от 0 до 4, где 0 означает полную активность пациента (как до заболевания), что соответствует 90–100% по шкале Карновского, а 4 балла отражают состояние полной неспособности к самообслуживанию, когда пациент прикован к постели или креслу, что соответствует 10–20% по шкале Карновского [24, 25]. В исследовании NCT05789797⁶ (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») было показано, что у онкологических пациентов, получавших Ремаксол, к 4-му визиту доля пациентов, достигших 0 баллов по шкале ECOG, была выше, чем в группе, получавшей адеметионин (9,79% против 1,99%, $p < 0,05$).

В исследовании О.М. Конопацкой и С.В. Аверьяновой также у пациентов с онкологией была выявлена общая положительная динамика, более выраженная у больных с раком молочной железы, получавших Ремаксол: 0 баллов по шкале ECOG было зафиксировано у 90 (60%) больных, в то время как в группе 2 – только у 71 (47,4%), 1 балл отмечен только у 29,7% (44 пациентки) в группе 1 и у 42,2% (63 пациентки) в группе 2 [17]. В другом исследовании тех же авторов анализ показателей качества жизни больных выявил более благоприятные результаты в группе, получавшей Ремаксол: 0–1 балл был зарегистрирован у 79,7%, в то время как в группе 2 (контрольной) – у 65,1% больных [18].

Шкала Карновского

Шкала Карновского (Karnovsky Performance Scale) оценивает общее состояние пациента 16 лет и старше и является модификацией шкалы Ланского (Lansky Performance Scale), которая используется для оценки состояния пациентов младше 16 лет. Шкала Карновского является процентной (от 10 до 100%): до 40% – требуется госпитализация (пациент не способен к самообслуживанию, возможна быстрая прогрессия заболевания), 50–70% – потеря трудоспособности (пациент может проживать в домашних условиях и способен к частичному самообслуживанию, уход требуется в различном объеме), 80–100% – нормальная ежедневная активность (медицинская помощь не требуется) [25]. Исследование NCT05789797⁷ (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») показало, что по шкале Карновского на 2-м визите среднее улучшение составило 3,55 и 2,52%, на 3-м визите – 6,23 и 6,35%, к 4-му визиту – 5,07 и 4,41% от исходного уровня в группах Ремаксола и адеметионина соответственно.

Шкала CTCAE

Общие критерии токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events) оцениваются по шкале, где

⁶ Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

⁷ Ibid.

представлено 5 степеней гепатотоксичности: I – легкая степень без симптомов или со слабо выраженным симптомами, вмешательство не показано; II – умеренная степень, показано минимальное вмешательство; III – тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но не представляющие непосредственной угрозы для жизни, показана госпитализация; IV – опасные для жизни последствия, показано срочное вмешательство; V – смерть, связанная с нежелательными явлениями. Данная шкала оценивает степень выраженности побочных эффектов лекарственного или/и химиотерапевтического лечения и учитывает осложнения со стороны системы крови, со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны ЖКТ, общие нарушения, иммунологические, ятрогенные повреждения, изменение лабораторных и других измеримых показателей, а также изменения со стороны мочевыделительной системы⁸. По результатам исследования NCT05789797⁹ (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») отмечено, что на 1-м визите 1 доля пациентов со степенью I по трем и более показателям составила 12,22% в группе Ремаксола и 19,57% в группе адеметионина, на 3-м визите – 48,57 и 55,22%, на 4-м визите – 53,01 и 50,00% соответственно. Степень IV как минимум по трем из пяти показателей не была зарегистрирована ни у одного пациента ни на одном из визитов.

Шкала Шапошникова

Шкала гепатотоксичности Шапошникова, применяемая, в частности, в контексте мониторинга гепатотоксического эффекта при проведении химиотерапевтических процедур у онкологических пациентов, позволяет провести оценку по трем основным показателям: АЛТ, ЩФ и билирубину. Степень гепатотоксичности оценивается в баллах: степень 0 – 0–3 балла, степень I – 3–8 баллов, степень II – 9–14 баллов, степень III – 15–20 баллов, степень IV – 21–25 баллов. При этом оценка в баллах производится с учетом превышения нормы в разы [26].

Результаты терапии в исследовании NCT05789797¹⁰ (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») продемонстрировали, что средние значения суммарных баллов по шкале гепатотоксичности Шапошникова на 3-м визите уменьшились на 5,02 и 5,40 в группах Ремаксола и адеметионина соответственно, без значимых различий между группами ($p \geq 0,05$).

Оценка безопасности

Оценка безопасности применения препарата Ремаксол была проведена в 3 исследованиях, включенных в обзор. В работе Е.М. Шифмана и соавт. у 4 из 81 пациента ($4,94\% \pm 3,8$) отмечались НЛР [13]. В исследовании NCT05789797¹¹ (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») зафиксировано 6 случаев НЛР у 6 пациентов, однако все они характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата. В то же время в работе О.М. Конопацкой

⁸ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Available at:

https://pcgresearch.org/wp-content/uploads/2018/12/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

⁹ Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy.

NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

¹⁰ Ibid.

¹¹ Ibid.

и С.В. Аверьяновой НЛР при применении Ремаксола не выявлено [17]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о высокой безопасности использования Ремаксола в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате применения методологии систематического обзора для оценки эффективности и безопасности сукцинатсодержащих препаратов – Ремаксола и Реамберина – в качестве гепатотропных средств при ЛПП было отобрано 13 полнотекстовых статей, соответствующих критериям PRISMA 2020. Это позволило осуществить системный поиск и детальное описание результатов в соответствии с международными рекомендациями. Кроме того, отсутствие временных ограничений в протоколе исследования дало возможность включить в обзор наиболее современные клинические испытания, что значительно обогатило анализ и повысило его актуальность.

Анализ публикаций, включенных в обзор, продемонстрировал, что Ремаксол и, в меньшей степени, Реамберин во всех исследованиях способствовали снижению уровня таких лабораторных показателей повреждения печени, как АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ и ГГТ, что подчеркивает их потенциал в клинической практике.

Недостатком проведенного анализа является ограниченное количество исследований, в которых использовались шкалы Шапошникова, Карновского, CTCAE и ECOG, а также оценивался такой показатель, как альбумин. Это существенно затрудняло обобщение и интерпретацию полученных результатов. Тем не менее Ремаксол продемонстрировал значительное улучшение общего состояния онкологических пациентов по шкале ECOG и способствовал увеличению их активности по шкале Карновского. Кроме того, препарат значимо снижал гепатотоксическое действие химиотерапии по шкалам Шапошникова и CTCAE.

Тем не менее проведение метаанализа в данном исследовании не представляется возможным ввиду значительной гетерогенности исходных данных. Разнородность методологических подходов (дизайна), различия в характеристиках исследуемых популяций и неоднородность оценочных критериев существенно затрудняют объединение результатов в единую статистическую модель.

По результатам большинства клинических исследований можно сделать вывод о том, что применение Ремаксола и Реамберина является безопасным. Эти препараты целесообразно назначать при ЛПП, поскольку они способствуют снижению уровня маркеров гепатотоксичности у пациентов. Данные результаты подчеркивают важность использования этих средств в клинической практике для улучшения состояния больных с печеночной дисфункцией на фоне ЛПП.

Поступила / Received 17.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 21.07.2025
Принята в печать / Accepted 29.07.2025

Список литературы / References

1. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–1425.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>.
2. Полунина ТЕ, Маев ИВ. Лекарственный гепатит. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2008;(1):3–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rxdxnp>. Polunina TE, Maev IV. Drug-induced hepatitis. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2008;(1):3–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rxdxnp>.
3. Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Кондрашина ЭА и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>. Ivashkin VT, Baranovskiy AYu, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
4. Ильченко ЛЮ, Оковитый СВ. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(3):8–18. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>. Ilchenko LYU, Okovityi SV. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part II. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2016;6(3):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
5. Суханов ДС, Оковитый СВ, Яблонский ПК, Виноградова ТИ, Павлова МВ. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(5–6):41–52. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/440>. Sukhanov DS, Okovityi SV, Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Pavlova MV. Hepatotropic Therapy in Treatment of Liver Injury. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2012;57(5–6):41–52. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/440>.
6. Оковитый СВ, Суханов ДС, Заплутанов ВА, Смагина АН. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;90(9):63–68. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/puhhaz>. Okovityi SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN. Antihypoxants in current clinical practice. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;90(9):63–68. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/puhhaz>.
7. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
10. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
11. Суханов ДС, Павлова МВ, Яблонский ПК, Виноградова ТИ. Сравнительная эффективность клинического применения Реамберина, Ремаксола и Адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(1–2):13–18. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/470>. Sukhanov DS, Pavlova MV, Yablonsky PK, Vinogradova TI. Comparative Efficacy of Clinical Use of Reamberin, Remaxol and Ademethionine in Patients with Tuberculosis of the Respiratory Organs and Liver Drug-Injury. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(1–2):13–18. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/470>.
12. Бондаренко ДА, Смирнов ДВ, Симонова НВ, Доровских ВА. Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):39–44. <https://doi.org/10.17116/onkolog20200906139>. Bondarenko DA, Smirnov DV, Simonova NV, Dorovskikh VA. Experience with remaxol in the polychemotherapy of ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20200906139>.
13. Шифман ЕМ, Хуторская НН, Кругова ЛВ, Вартанов ВЯ, Ягудина НИ, Антонова ЖЛ, Константинова НА. Гепатопротекторная терапия у ВИЧ-инфицированных беременных, получающих антиретровирусные препараты. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2012;(1–2):35–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/lrnwbp>. Shifman EM, Khutorskaya NN, Krugova LV, Vartanov VYa, Yagudina NI, Antonova JL, Konstantinova NA. Hepatoprotective therapy in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral drugs. *Tolyattinskij Meditsinskij Konsilium*. 2012;(1–2):35–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/lrnwbp25353>.
14. Суханов ДС. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. *Терапевтический архив*. 2012;84(11):26–29. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31110>. Sukhanov DS. Effectiveness of the hepatoprotective activity of reamberine, remaxol, and ademethionine and risk assessment in their use in patients with respiratory tuberculosis and drug-induced liver injury. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(11):26–29. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31110>.
15. Горшко АИ, Щелкунов АИ, Симонова НВ. Клиническая эффективность ремаксола для профилактики гепатотоксических осложнений противотуберкулезной химиотерапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2025;88(3):22–28. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-3-22-28>. Goroshko AI, Shchelkunov AI, Simonova NV. Clinical efficacy of remaxol in the prevention of hepatotoxic complications of anti-tuberculosis chemotherapy. *Ekspertperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2025;88(3):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-3-22-28>.
16. Черенков ВГ, Петров АБ, Васильева ТМ, Строженков ММ. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;59(3):369–374. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rccbfp>. Cherenkov VG, Petrov AB, Vasильева TM, Strozhnenkov MM. Possibilities of remaxol in prevention of toxic hepatitis during chemotherapy for cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2013;59(3):369–374. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rccbfp>.
17. Конопацкова ОМ, Аверьянова СВ. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;1(1):42–46. <https://doi.org/10.17116/onkolog201615142-46>. Konopatskova OM, Averyanova SV. Adjunct therapy during combination chemotherapy for colorectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(1):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog201615142-46>.
18. Конопацкова ОМ, Аверьянова СВ. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(6):35–37. <https://doi.org/10.17116/onkolog20154635-37>. Konopatskova OM, Averyanova SV. Use of remaxol in the polychemotherapy of patients with breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(6):35–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20154635-37>.
19. Мордук АВ, Иванова ОГ, Нагибина ЛА, Ситникова СВ, Марьехина ОА. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(9):47–53. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/796>. Morduk AV, Ivanova OG, Nagibina LA, Sitnikova SV, Mar'yezhina OA. Drug-induced liver lesions and their management in the manifestations of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(9):47–53. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/796>.
20. Суханов ДС. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(4):45–48. Режим доступа: <https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/64>. Sukhanov DS. Antioxidant properties of remaxol, reamberin, and ademetionine in patients with drug-induced liver injury on the background of antituberculous therapy. *Ekspertperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2013;76(4):45–48. (In Russ.) Available at: <https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/64>.
21. Суханов ДС, Александрова ЛН, Саватеева ТН, Лазаренко ЛЛ, Коваленко АЛ, Романцов МГ. Коррекция цитолиза сукцинат-содержащими препаратами при «лекарственных» поражениях печени. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2007;8(3):194–195. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ntjswx>. Sukhanov DS, Aleksandrova LN, Savateeva TN, Lazarenko LL, Kovalenko AL, Romantsov MG. Cytolysis correction by succinate-containing drugs in medicinal lesions of the liver. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii im. I.I. Mechnikova*. 2007;8(3):194–195. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ntjswx>.
22. Суханов ДС, Романцов МГ. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания. *Успехи современного естествознания*. 2008;(10):40–50. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10692>. Sukhanov DS, Romantsov MG. Hepatoprotector effects at liver lesion in respiratory organs tuberculoses patients. 2008;(10):40–50. (In Russ.) Available at: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10692>.
23. Мазина НК, Мазин ПВ. Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата Ремаксола при патологии печени разного генеза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(11–12):43–49. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/631>. Mazina NK, Mazin PV. Metaanalytic Approach to Evaluate Clinical Effectiveness of Infusion Succinate-Containing Remaxol in Liver Pathologies of Diverse Genesis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2015;60(11–12):43–49.

- (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/631>.
24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–665. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/>.
25. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Oncology.* 1948;1(4):634–656. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L).
26. Максимова ЕВ. Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии. *Крымский терапевтический журнал.* 2011;1(16):45–50. Режим доступа: <https://crimtj.ru/Journal.files/16-2011-1/OA-Maksimova-LiverChemotherapy.pdf>.
Maksimova EV. Drug-induced liver lesions in patients with breast cancer and ovarian cancer in different regimes of chemotherapy. *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2011;1(16):45–50. (In Russ.) Available at: <https://www.crimtj.ru/Journal.files/16-2011-1/OA-Maksimova-LiverChemotherapy.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Оковитый

Концепция и дизайн исследования – С.В. Оковитый

Написание текста – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва

Сбор и обработка материала – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва

Обзор литературы – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва

Анализ материала – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва

Статистическая обработка – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва

Редактирование – С.В. Оковитый

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Оковитый

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey V. Okovityi

Study concept and design – Sergey V. Okovityi

Text development – Elena K. Krasova, Eva A. Kovaleva

Collection and processing of material – Elena K. Krasova, Eva A. Kovaleva

Literature review – Elena K. Krasova, Eva A. Kovaleva

Analysis of the material – Elena K. Krasova, Eva A. Kovaleva

Editing – Sergey V. Okovityi

Approval of the final version of the article – Sergey V. Okovityi

Информация об авторах:

Красова Елена Константиновна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, младший научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; elena.krasova@spcpu.ru

Ковалёва Ева Александровна, аспирант, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; eva.kovaleva@spcpu.ru

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Information about the authors:

Elena K. Krasova, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Junior Researcher of the Department of Science and Training of Research and Teaching Personnel, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St, St Petersburg, 197022, Russia; elena.krasova@spcpu.ru

Eva A. Kovaleva, Postgraduate Student, Senior Lecturer at the Department of Pharmacy Management and Economics, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St, St Petersburg, 197022, Russia; eva.kovaleva@spcpu.ru

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St, St Petersburg, 197022, Russia; Sergey.Okovity@pharminnotech.com