

# Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата Ремаксола при патологии печени разного генеза

Н. К. МАЗИНА, П. В. МАЗИН

Кировская государственная медицинская академия Минздрава России, Киров

## Metaanalytic Approach to Evaluate Clinical Effectiveness of Infusion Succinate-Containing Remaxol in Liver Pathologies of Diverse Genesis

N. K. MAZINA, P. V. MAZIN

Kirov State Medical Academy, Kirov

Проведён метаанализ опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований Ремаксола при различных заболеваниях, сопряжённых с поражениями печени (хронический гепатит В и С, тяжёлое отравление этанолом, лекарственное поражение печени при лечении туберкулёза, лептоспироз, псориаз, полихимиотерапия опухолей). В базу данных включили информацию по 2250 пациентам. Обобщенная группа контроля ( $n=1099$ ) получала традиционную фармакотерапию (активное плацебо), основная группа ( $n=1151$ ) дополнительно Ремаксол. Объединение частотных характеристик позитивных исходов (% исчезновения основных клинических симптомов и осложнений) в группах сравнения позволило дать оценку обобщённой клинической эффективности Ремаксола, которая составила 1,75 по частотным характеристикам исходов. Отношение шансов позитивных исходов составило 5,3 [1,8; 17,0], а число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) — 8 [6; 14]. Таким образом, инфузионный гепатопротектор Ремаксол на основе янтарной кислоты обладает статистически и клинически значимой высокой терапевтической эффективностью при фармакологической коррекции патологии печени разного генеза.

*Ключевые слова:* Ремаксол, метаанализ, гепатопротектор, янтарная кислота, лекарственная патология печени, клиническая эффективность, отношение шансов.

Metaanalysis was applied to the published data on the randomized clinical trials of Remaxol in the treatment of various diseases associated with the liver injury: chronic hepatitis B and C, severe ethanol intoxication, drug-induced pathologies due to tuberculosis chemotherapy, leptospirosis, psoriasis, tumor polychemotherapy. The database included information on 2250 patients. The total number of the patients of the control group ( $n=1099$ ) were treated according to the routine schemes (active placebo) and that of the main group ( $n=1151$ ) were additionally treated with Remaxol. Combination of the frequency characteristics of the positive outcomes (% of elimination of the main clinical symptoms and complications) in the patients of the reference groups allowed to estimate the general clinical efficacy of Remaxol, that was equal to 1.75 by the outcome frequency characteristics. The odds ratio of the positive outcomes equaled 5.3 [1.8; 17.0] and the number of the patients needed to treat (NPNT) equaled 8 [6; 14]. Therefore, the infusion Remaxol hepatoprotector based on succinic acid was shown to have statistically and clinically significant therapeutic efficacy in pharmacologic correction of the liver pathologies of diverse genesis.

*Key words:* Remaxol, metaanalysis, hepatoprotector, succinic acid, drug-associated liver injury, clinical efficacy, odds ratio.

### Введение

Ведущей проблемой интенсивной химиотерапии инфекционных и онкологических заболеваний являются лекарственные поражения печени. Их количество неуклонно растёт, что обусловлено развитием фармакотерапевтических технологий и высокими ксенобиотическими нагрузками на организм человека в современном индустриальном мире. Такие поражения печени часто необратимы и ведут к развитию хронических гепа-

титов, цирроза и рака печени, увеличивающих смертность населения [1—4].

Патогенез гепатопатий разного генеза имеет общие черты, включающие гипоксию, дефицит выработки и утилизации АТФ, повреждение мембран гепатоцитов (цитоплазматических и митохондриальных), активизацию свободнорадикального окисления и угнетение антиоксидантной защиты. Поэтому патогенетическая фармакотерапия и профилактика гепатопатологии опираются на устранение одного или нескольких звеньев патогенеза [5—11].

Энергопротекторы метаболического типа, в состав которых входят митохондриальные субстра-

© Н. К. Мазина, П. В. Мазин, 2015

Адрес для корреспонденции: 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112. КГМА

**Таблица 1. Общая характеристика публикаций, включённых в метаанализ клинической эффективности Ремаксолола**

Ссылка на РКИ	Название верифицированной нозологии в РКИ	Число пациентов в РКИ	Курсовая доза Ремаксолола, мл	Длительность применения, сутки
[18]	Алкогольная патология печени на фоне острого отравления этанолом	130	5600	7
[17]	Лекарственное поражение печени при лечении туберкулёза органов дыхания	146	4000	10
[12]	Хронический гепатит типа С	100	4000	8
[13]	Хронический гепатит типа В и С	494	5200	13
[9]	Неалкогольный стеатогепатит на фоне метаболического синдрома	65	4400	11
[19]	Лекарственное поражение печени при лечении туберкулёза лёгких	90	4000	10
[20]	Псориаз	39	5600	14
[21]	Вирусный гепатит хронический, В и С	90	4000	10
[22]	Токсическая гепатопатология при остром тяжёлом отравлении этанолом	69	4000	10
[23]	Интраоперационная химиотерапия рака желудка	30	1500	3
[24]	Хронический вирусный гепатит, цирротическая стадия	65	4400	11
[25]	Острые отравления этанолом на фоне алкогольного поражения печени	92	5600	7
[26]	Алкогольное поражение печени при остром отравлении этанолом	130	2800	7
[27]	Неалкогольная жировая болезнь печени	108	4400	11
[28]	Местнораспространённый рак слизистой полости рта	182	3200	8
[29]	Первичная форма неалкогольной жировой болезни печени	90	4400	11
[30]	Лептоспироз	90	3600	9
[31]	Цирроз печени	40	3200	8
[32]	Профилактика токсических гепатитов при химиотерапии опухолей	200	2000	5

ты и ко-факторы, участвующие в энергетическом обмене, относятся к высокоэффективным лекарственным средствам с гепатопротекторным действием [6, 12—16]. Среди них выделяют препарат Ремаксол, который позиционируется как многокомпонентный инфузионный гепатопротектор с антиоксидантными, антигипоксантами и мембраностабилизирующими свойствами [10, 13, 16]. В состав Ремаксолола входят естественные энергетические метаболиты (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин) и компоненты ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  и N-метилглюкамин), обеспечивающие необходимую осмолярность и буферную ёмкость [8].

Проявления благоприятного действия Ремаксолола при гепатопатиях разнообразны: усиление эффектов традиционной фармакотерапии, повышение качества жизни пациентов (исчезновение астеновегетативного синдрома, признаков интоксикации, диспепсии), нормализация углеводного, липидного и пигментного обмена, восстановление белоксинтезирующей функции печени, нивелирование признаков цитолиза и холестаза [8—10, 12—15, 17].

Впервые проведённая систематическая оценка результатов 5 рандомизированных клинических исследований эффективности Ремаксолола с уровнем доказательности А [6] показала на статистически достоверное и клинически значимое усиление темпов восстановления функции печени по сравнению с действием препаратов типичной практики.

Новые данные рандомизированных клинических исследований Ремаксолола диктуют необходимость их системной интеграции по качественному (полнота данных, единство дизайна исследования и т. д.) и количественному признаку (возможность

обработки имеющихся данных после перевода их в унифицированную форму и приведения в единую шкалу измерения). Это обеспечит статистическую мощность исследований больше, чем в каждом отдельном случае, за счёт увеличения размера выборки и повысит доказательность и убедительность выводов.

Цель настоящего исследования состояла в объединении новых опубликованных результатов исследований инфузионного гепатопротектора Ремаксолола для более полной количественной оценки величины его клинической эффективности.

## Материал и методы

Метаанализ проводили по результатам 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффектов Ремаксолола в составе комплексной химиотерапии инфекционных и онкологических заболеваний и при воздействии токсикантов, которые неизменно сопровождалась лекарственным повреждением печени. Источником данных стали публикации (табл. 1) в российских рецензируемых медицинских научных журналах.

Скрининг опубликованных данных проводили с учётом уровня доказательности А, гетерогенности и возможности включения результатов в систематизированный обзор и в единый массив для дальнейшей статистической обработки по методу метаанализа [32—36]. Все исследования имели сходную структуру. Поражения печени были верифицированы и подтверждены биохимическим анализом крови с оценкой активности печеночных ферментов (как отражение глубины поражения печени) — наличия цитолитического (АлАТ, АсАТ) и холестатического (ЩФ, ГГТП) синдромов.

Возраст больных колебался от 18 до 65 лет. Возрастной и гендерный фактор в проявлении клинической эффективности Ремаксолола в публикациях и данном исследовании не учитывались. Курсовая доза препарата, в соответствии с рекомендациями производителя, составила  $4040 \pm 902$  мл, а общая длительность его введения —  $10 \pm 3$  суток.

РКИ проводились по дизайну параллельных симметричных подгрупп, одна из которых (контроль) получала препара-

**Таблица 2. Фармакодинамические проявления действия Ремаксола в условиях базисной терапии заболеваний, связанных с поражением печени (в %)**

РКИ	Параметр клинической эффективности	ЧИЛ	ЧИК	ПАП	ПОП	ЧБНЛ
[18]	1. Отсутствие делирия	85	66	19	29	5
	2. Отсутствие вторичной пневмонии	97	82	15	18	6
[17]	1. Нормализация значений АлТ	59	40	19	48	5
	2. Нормализация значений АсТ	85	67	18	27	5
[13]	1. Исчезновение синдрома астении	50	32	18	56	5
	2. Исчезновение диспепсии	37	32	5	16	20
	3. Исчезновение желтухи	10	7	3	2	33
	4. Исчезновение гепатомегалии	14	4	10	40	10
[9]	1. Исчезновение диспепсии	53	19	34	179	3
[19]	1. Снижение АлАТ в $\geq 1,5$ раза на 7-е сутки лечения	89	49	40	82	3
	2. Нормализация активности АлАТ при выписке	31	13	18	138	6
	3. Снижение АсАТ в $> 1,5$ раза на 7-е сутки лечения	88	64	24	38	4
	4. Нормализация активности ЩФ при выписке	27	9	18	200	6
	5. Нормализация активности ГГТП при выписке	22	7	15	214	7
	6. Увеличение общего антиоксидантного статуса крови	78	18	60	333	2
[20]	1. Индекс PASI, уменьшение на 50% за 4 недели лечения	90	66	24	36	4
[21]	1. Снижение АлАТ в $> 1,5$ раза на 7-е сутки лечения	67	62	5	8	20
	2. Снижение АсАТ в $> 1,5$ раза на 7-е сутки лечения	64	53	11	21	9
	3. Нормализация активности ЩФ при выписке	76	71	5	7	20
	4. Увеличение общей концентрации альбумина на 7-е сутки лечения	42	29	13	45	8
	5. Увеличение эффективной концентрации альбумина на 7 сутки лечения	82	47	35	74	3
	6. Исчезновение тошноты, диспепсии на 2–3-е сутки лечения	77	50	27	54	4
	7. Отсутствие гепатомегалии при выписке	45	27	18	67	6
	8. Снижение общего билирубина на 50% на 7-е сутки лечения	71	55	16	29	6
	9. Снижение прямого билирубина на 50% на 7-е сутки лечения	51	42	9	21	11
	10. Снижение непрямого билирубина на 30% на 7-е сутки лечения	71	55	16	29	6
[22]	1. Исчезновение и отсутствие алкогольного делирия	87	48	39	81	3
[23]	1. Отсутствие осложнений в послеоперационный период	100	81	19	23	5
[24]	1. Исчезновение синдрома астении	57	35	22	63	5
	2. Исчезновение синдрома диспепсии	51	43	8	19	13
	3. Исчезновение боли в правом подреберье	63	38	25	66	4
	4. Исчезновение кожного зуда	37	25	12	48	8
[25]	1. Отсутствие алкогольного делирия	88	70	18	26	6
	2. Отсутствие вторичной пневмонии	94	87	7	8	14
[26]	1. Нормализация АлАТ к 12-му дню терапии	35	22	13	59	8
	2. Нормализация АсАТ к 12-му дню терапии	68	53	15	28	7
	3. Нормализация к 12-му дню терапии общего билирубина	76	64	12	19	8
	4. Уменьшение общего холестерина	82	76	6	8	17
[27]	1. Снижение уровня лактата в 1,9 раза на 3-и сутки лечения	52	15	37	247	3
	2. Отсутствие алкогольного делирия как синдрома отмены	89	66	23	35	4
[28]	1. Отсутствие тошноты	90	80	10	13	10
	2. Отсутствие протеинурии	94	87	7	8	14
	3. Отсутствие стоматита	84	53	31	58	3
	4. Отсутствие боли на 3-и сутки химиотерапии	87	50	37	74	3
	5. Полное заживление на 7-е сутки лечения	93	50	43	86	2
	6. Субъективная высокая оценка терапевтического эффекта	91	25	66	264	2
[29]	1. Отсутствие синдрома астении на 12-е сутки лечения	55	31	24	77	4
	2. Отсутствие диспепсии	97	85	12	14	8
	3. Отсутствие гепатомегалии	88	34	54	159	2
	4. Нормализация АлАТ	32	22	10	45	10
	5. Нормализация АсАТ	65	50	15	30	7
	6. Нормализация общего билирубина	79	56	23	41	4
[30]	1. Отсутствие общей слабости	27	20	7	35	14
	2. Отсутствие лихорадки	93	83	10	12	10
	3. Отсутствие анемии	38	34	4	12	25
	4. Отсутствие лейкоцитоза	81	78	3	4	33
	5. Отсутствие гипербилирубинемии	65	54	11	20	9
[31]	1. Отсутствие астенического синдрома	65	30	35	117	3
	2. Отсутствие диспептических явлений	60	15	45	300	2
	3. Нормализация теста MMSE	70	45	25	56	4
[32]	1. Отсутствие токсического гепатита после химиотерапии опухоли	89	51	38	75	3

**Таблица 3. Значения унифицированных параметров клинической эффективности Ремаксола при поражении печени разного генеза**

Унифицированный параметр клинической эффективности Ремаксола	Me [95% ДИ]
ЧИЛ, %	71 [43; 94]
ЧИК, %	46 [24; 64]
ПАП, %	21 [12; 34]
ПОП, %	66 [25; 130]
ОШ, отн. ед.	5,3 [1,8; 17,0]
ЧБНЛ, отн. ед.	8 [6; 14]

ты типичной практики (ПТП), действие которых рассматривали как «активное плацебо», другая дополнительно к ПТП получала Ремаксол. Количество пациентов в РКИ, объединённое в базу данных для статистической обработки, составило 2250 (группа Ремаксола — 1151 пациент, группа контроля — 1099 пациентов), что позволило оценивать медикаментозное вмешательство Ремаксолом с точки зрения баланса положительных (полезных) исходов, которые важны для пациентов и отрицательных (бесполезных или опасных).

Гетерогенность групп с разными нозологиями уменьшали переводом обобщённых индикаторов клинической эффективности в единую шкалу измерения путём использования бинарных данных, представленных во всех публикациях: частотных характеристик позитивных исходов в подгруппах сравнения «контроль» — «Ремаксол» (% пациентов с исчезновением основных клинических симптомов, снижением количества осложнений за период наблюдения: ЧИЛ — в группе Ремаксола, ЧИК — в группе контроля). Эффективность Ремаксола количественно представляли унифицированными показателями эффекта вмешательства: ПОП (повышение относительной пользы), ПАП (повышение абсолютной пользы), ОШ (отношение шансов позитивного исхода), ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить Ремаксолом в течение времени наблюдения, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного) [32–38]

Статистическую обработку объединённых данных проводили с помощью ППП STATISTICA 6,0 [38]. Поскольку тип распределения обобщённых групповых значений показателей в публикациях не определялся, то описательные статистики представляли в формате Me [95% ДИ], где Me — медиана, а [95% ДИ] — 95% доверительный интервал, который вычисляли отдельно для унифицированных показателей клинической эффективности. Статистическую значимость различий оценивали по z-тесту для средних. Вычисление ОШ и 95% доверительных интервалов, а также метаанализ проводили с помощью программы WinPepi [36].

## Результаты и обсуждение

Ремаксол в схемах фармакотерапии заболеваний, связанных с поражением печени, способствовал возрастанию значений частотных характеристик позитивных исходов в группах сравнения (табл. 2): во всем диапазоне колебаний значения ЧИЛ статистически превосходили значения ЧИК ( $p=0,000..$ ). С одной стороны, Ремаксол фармакодинамически усиливал действие комплекса традиционных препаратов («активного плацебо»), что проявилось во всех публикациях более быстрым выздоровлением пациентов — уменьшением сроков пребывания больных в стационаре (включая отделение реанимации), с другой — нивелировал проявление неблагоприятных эффектов базисной терапии (противотуберкулёзной, антилептоспирозной, полихимиотерапии). Таким об-

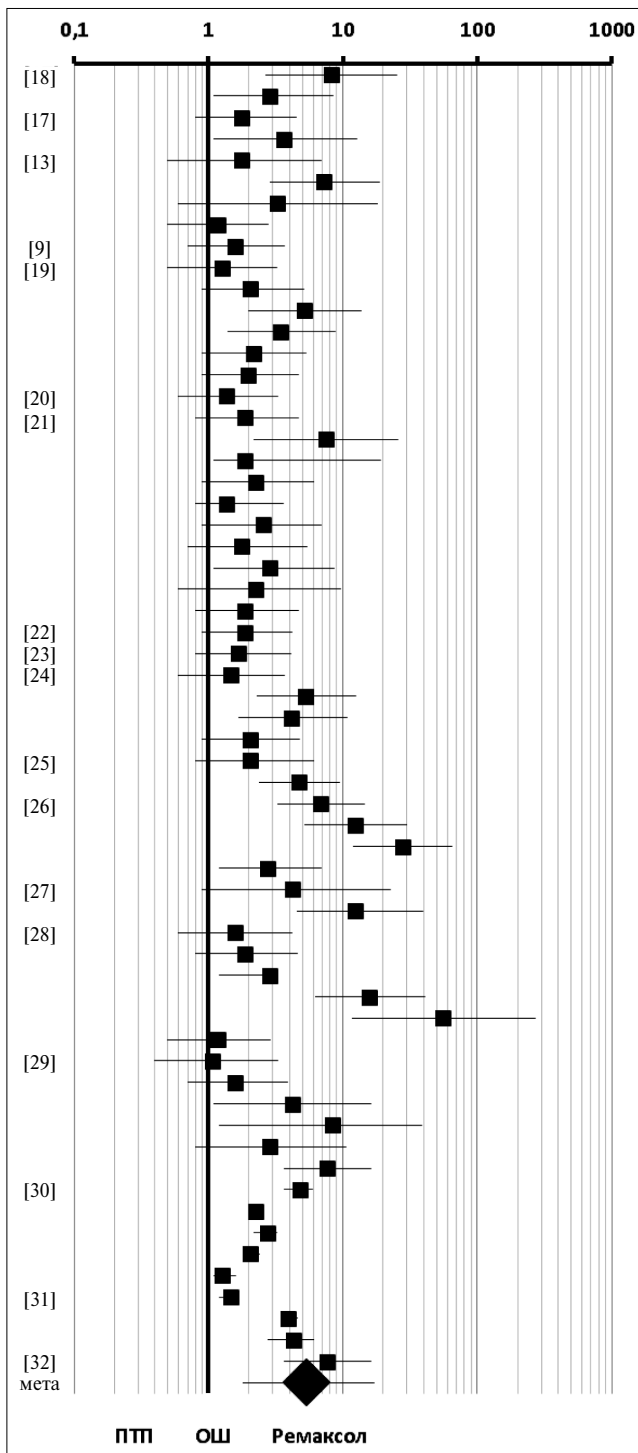
разом, его многократно описанные в литературе гепатопротекторные [13, 14] и универсальные энергопротекторные свойства [6, 8, 10, 12, 19, 21] реализовались в полной мере.

Значения показателей клинической эффективности ПАП и ПОП, вычисленные по изменчивым частотным параметрам позитивного исхода, колебались в широких пределах, что отражало неоднозначные показатели величины и значимости клинического эффекта в зависимости от индикаторного показателя в каждом конкретном РКИ. Однако, несмотря на это, применение Ремаксола в составе традиционной фармакотерапии заболеваний, сопряжённых с поражением печени, можно уверенно и однозначно отнести к эффективной медикаментозной технологии, так как значения показателя ЧБНЛ, характеризующего качество медицинского вмешательства [32–34] по унифицированным параметрам в 80% колебалось в нормированном [32] диапазоне  $10 > \text{ЧБНЛ} > 1$ .

Таким образом, в отдельных исследованиях, хотя и представлены изменчивые данные, тем не менее они становились сопоставимыми после формализованного перевода в унифицированные параметры клинической эффективности, которые можно объединять. Интегральные оценки клинического эффекта Ремаксола, основанные на объединении частотных характеристик (табл. 3), поддавались интерпретации как количественная оценка терапевтического эффекта с учётом нормированных диапазонов значений [32–34].

Интегральные значения Me показателей подтвердили превышение ЧИЛ по отношению к ЧИК в 1,5 раза, превышение нормированного предела 50% значениями ПОП. Интегральные величины ОШ  $>1,0$  и ЧБНЛ  $10 > \text{ЧБНЛ} > 1$  тоже свидетельствовали не только о существенном проявлении эффекта Ремаксола, но и его клинической значимости и повышении качества медицинского вмешательства.

Обобщённую абсолютную величину эффекта Ремаксола вычисляли как частное от разницы в частоте развития клинических исходов к разбросу данных в группах [32–34, 39, 40]. Усреднённая разница в частоте развития клинических исходов между группами вмешательства и контроля (ПАП) равна 21. Величина стандартного отклоне-



**Диапазон изменений отношения шансов (ОШ) наступления позитивного исхода при использовании Ремаксола в составе фармакотерапии различных заболеваний, сопряжённых с поражением печени.**

Изменчивость ОШ с 95% ДИ по всем индикаторам эффективности представлена в логарифмическом исчислении, 1 — обозначает нулевой эффект по сравнению с ПТП «активным плацебо»; ПТП — препараты типичной практики, используемые для лечения. По оси абсцисс: — значения десятичного логарифма 95% ДИ ОШ; по оси ординат — ссылки на РКИ пронумерованы как в табл. 1, 2.

ния составляет 12, тогда искомая величина эффекта Ремаксола — 21/12 равна 1,75. Это значение можно интерпретировать как высокую эффективность, поскольку размер эффекта до 0,2 свидетельствует о слабом эффекте терапии, если он оказывается равным 0,5 — об эффекте средней силы и если он превышает 0,8, то проявляется большой эффект действия препарата [40].

Гетерогенность частотных характеристик эффективности отразилась и на изменчивости показателя ОШ (см. рисунок), который по определению указывает на величину шансов позитивных исходов при использовании Ремаксола. Формализованное графическое представление изменчивости ОШ (точные и интервальные оценки величин эффектов в каждом из включённых в метаанализ исследований) в логарифмической шкале показало, что в ряде исследований, хотя и наблюдались пересечения логарифма 95% ДИ со значением 1,0, то есть — с нулевым эффектом, но при пересчёте на всю выборку пациентов этот феномен исчезал, что свидетельствовало об устойчивости и статистической значимости интегральной оценки эффективности Ремаксола при фармакотерапии поражений печени разного генеза. Отношение шансов (ОШ) наступления позитивного эффекта под действием Ремаксола, по данным метаанализа всех РКИ, включая вариации значений, многократно превышало 1,0 и составило 5,3 [1,8; 17] без пересечения логарифмом нижнего значения 95% ДИ нулевой линии. Это количественно подтвердило разнородные сведения многих авторов о низкой частоте и лёгкой степени побочных эффектов Ремаксола, величина которых значительно ниже, чем частота побочных эффектов в контрольных группах, получавших только базисную терапию как «активное плацебо».

**Заключение**

Таким образом, интегральные оценки клинической эффективности Ремаксола как гепатопротектора, полученные на основе метаанализа объединённых результатов систематического обзора 14 независимых публикаций, где описаны РКИ сходного дизайна и использовались бинарные показатели исхода, колебались в нормированных пределах и соответствовали критериям клинической и статистической значимости эффекта.

На наш взгляд, это указывает на устойчивость оценок клинической эффективности Ремаксола при лекарственных поражениях печени на фоне интенсивной химиотерапии и позволяет прогнозировать столь же высокий и качественный терапевтический эффект при использовании препарата в условиях разнообразных клинических баз при более гетерогенных поражениях печени у более многочисленных групп пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени. Врач 2007; 3: 22–26. / Ushkalova E.A. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. Vrach 2007; 3: 22–26. [in Russian]
2. Belentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis 2010; 28: 155–161.
3. Guzman G., Brunt E.M., Petrovic L.M. et al. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1761–1766.
4. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2008; 49: 608–612.
5. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М.: 2007. / Kozhoka T.G. Lekarstvennyye sredstva v farmakoterapii patologii kletki. M.: 2007. [in Russian]
6. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза по результатам мета-анализа. Тер архив 2013; 1: 56–61. / Mazina N.K., Mazin P.V., Suhanov D.S. Klinicheskaja jeffektivnost' sukcinatsoverzhashhego infuzionnogo preparata pri farmakoterapii porazhenij pecheni raznogo genезa po rezul'tatam meta-analiza. Ter arhiv 2013; 1: 56–61. [in Russian]
7. Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 2004. / Bashhinskij S.E. Razrabotka klinicheskikh prakticheskikh rukovodstv s pozicij dokazatel'noj mediciny. M.: Media Sfera, 2004. [in Russian]
8. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М.: МИА, 2009. / Pasechnik I.N., Kutepov D.E. Pechenochnaja nedostatocnost': sovremennyye metody lechenija. M.: MIA, 2009. [in Russian]
9. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. СПб.: 2010. / Romancov M.G., Sologub T.V., Gorjacheva L.G. Sovremennij podhod k adekvatnoj terapii hronicheskikh gepatitov. SPb.: 2010. [in Russian]
10. Стельмах В.В., Козлов В.К., Радченко В.Г., Некрасова А.С. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений. Клинический журнал 2012; 6: 45–49. / Stel'mah V.V., Kozlov V.K., Radchenko V.G., Nekrasova A.S. Patogeneticheskaja terapija metabolicheskogo sindroma na stadii organnyh porazhenij. Klin med 2012; 6: 45–49. [in Russian]
11. Суханов Д. С., Саватеева Т. Н., Коваленко А. Л. и др. Антиоксидантная активность Ремаксола на модели лекарственного поражения печени. Вестн СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2008; 4: 127–132. / Suhanov D. S., Savateeva T. N., Kovalenko A. L. i dr. Antioksidantnaja aktivnost' Remaksola na modeli lekarstvennogo porazhenija pecheni. Vestn SPbGMA im. I. I. Mechnikova. 2008; 4: 127–132. [in Russian]
12. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. Mol Aspects Med. 2000; 21 (3): 49–98.
13. Романцов М.Г., Суханов Д.С., Петров А.Ю., Александрова Л.Н., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Саватеева-Любимова Т.Н., Емельянова О.Ю. Применение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений (экспериментально-клинические исследования). Фундам исслед 2011; 3: 131–142. / Romancov M.G., Suhanov D.S., Petrov A.Ju., Aleksandrova L.N., Sologub T.V., Kovalenko A.L., Savateeva-Ljubimova T.N., Emel'janova O.Ju. Primenenie substratov jenergeticheskogo obmena pri hronicheskom porazhenii pecheni dlja korekcii metabolicheskikh narushenij (jeksperimental'no-klinicheskie issledovanija). Fundam issled 2011; 3: 131–142. [in Russian]
14. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., Романцов М.Г. и др. Гепатопротекторная активность Ремаксола при хронических поражениях печени. Клинический журнал 2010; 1: 62–66. / Sologub T.V., Gorjacheva L.G., Suhanov D.S., Romancov M.G., i dr. Gepatoprotektornaja aktivnost' Remaksola pri hronicheskikh porazhenijah pecheni. Klin med 2010; 1: 62–66.
15. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. и др. Гепатопротекторная активность Ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Вестн СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2009; 2: 1–8. / Sologub T.V., Gorjacheva L.G. i dr. Gepatoprotektivnaja aktivnost' Remaksola pri hronicheskikh porazhenijah pecheni (materialy mnogocentrovogo randomizirovannogo placebo-kontroliruemogo issledovanija). Vestn SPbGMA im. I.I. Mechnikova. 2009; 2: 1–8. [in Russian]
16. Стельмах В.В., Радченко В.Г., Козлов В.К. Метаболические корректоры на основе антарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. Терапевт. архив. 2011; 2: 67–71. / Stel'mah V.V., Radchenko V.G., Kozlov V.K. Metabolicheskie korektory na osnove antarnoj kisloty kak sredstva patogeneticheskoj terapii pri hronicheskikh virusnyh gepatitah. Terapevt. arhiv. 2011; 2: 67–71. / Sologub T.V., Gorjacheva L.G. i dr. Gepatoprotektivnaja aktivnost' Remaksola pri hronicheskikh porazhenijah pecheni (materialy mnogocentrovogo randomizirovannogo placebo-kontroliruemogo issledovanija). Vestn SPbGMA im. I.I. Mechnikova. 2009; 2: 1–8. [in Russian]
17. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений гепатотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами. РМЖ 2012; 6: 22–25. / Suhanov D.S., Ivanov A.K., Romancov M.G., Kovalenko A.L. Lechenie gepatotoksicheskikh oslozhenij protivotuberkuleznoj terapii sukcinatsoverzhashhimii preparatami. RMZh 2012; 6: 22–25. [in Russian]
18. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжёлыми формами острых отравлений этанолом. Журн. неврол. психиатр 2012; 1: 45–48. / Shilov V.V., Shikalova I.A., Vasil'ev S.A., Loladze A.T., Batocyrenov B.V. Osobennosti farmakologicheskoi korekcii toksicheskikh porazhenij pecheni u bol'nyh s sindromom zavisimosti ot alkogolja i tzhzhelymi formami ostryh otravlenij jetanolom. Zhurn. nevrol. psihiatr 2012; 1: 45–48. [in Russian]
19. Суханов Д. С., Павлова М. В., Яблонский П. К., Виноградова Т. И. Сравнительная эффективность клинического применения Реамберина, Ремаксола и Адеметииона у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Антибиотики и химиотерапия 2013; 58: 1–2: 13–18. / Suhanov D. S., Pavlova M. V., Jablonskij P. K., Vinogradova T. I. Sravnitel'naja jeffektivnost' klinicheskogo primeneniya Reamberina, Remaksola i Ademetionina u bol'nyh tuberkulezom organov dyhanija s lekarstvennymi porazhenijami pecheni. Antibiotiki i himioter 2013; 58: 1–2: 13–18. [in Russian]
20. Грашин Р. А., Теличко И. Н., Заплутанов В. А. Результаты анализа клинической эффективности применения препаратов цитопротективного действия в терапии распространённых форм псориаза. Клинический журнал 2014; 6: 75–78. / Grashin R. A., Telichko I. N., Zaplutanov V. A. Rezul'taty analiza klinicheskoi jeffektivnosti primeneniya preparatov citoprotektivnogo dejstvija v terapii rasprostranennyh form psoriaza. Klin med 2014; 6: 75–78. [in Russian]
21. Павелкина В. Ф., Амлеева Н. П. Сравнительная эффективность гепатотропной активности Ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. Экспериментальная фармакология 2014; 77: 12: 17–21. / Pavelkina V. F., Ampleeva N. P. Sravnitel'naja jeffektivnost' gepatotropnoj aktivnosti Remaksola i jessenciale N pri hronicheskikh virusnyh gepatitah. Jeksperim klin farmakol 2014; 77: 12: 17–21. [in Russian]
22. Шикалова И.А., Колпаков Р.Л., Батоцыренов Б.В. Лечение токсической гепатопатии при острых тяжёлых отравлениях этанолом в условиях реанимации. Эфферентная терапия 2014; 1: 96–97. / Shikalova I.A., Kolpakov R.L., Batocyrenov B.V. Lechenie toksicheskoi gepatopatii pri ostryh tzhzhelyh otravlenijah jetanolom v uslovijah reanimacii. Jefferentnaja ter 2014; 1: 96–97. [in Russian]
23. Хороненко В. Э., Шеметова М. М., Дрожжина О. В., Хомяков В. М. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия при проведении гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии у больных раком желудка. Анестезиол реаниматол 2015; 60: 1: 50–54. / Horonenko V. Je., Shemetova M. M., Drozhzhina O. V. Homjakov V. M. i dr. Anesteziologicheskoe obespechenie i intensivnaja terapija pri provedenii gipertermicheskoj intraoperacionnoj vnutribryushnoj himioterapii u bol'nyh rakom zheludka. Anesteziol reanimatol 2015; 60: 1: 50–54. [in Russian]
24. Стельмах В. В., Козлов В. К., Иванов В. Ф., Самусенко И. А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата Ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. Тер архив 2015; 8: 67–72. / Stel'mah V. V., Kozlov V. K., Ivanova V. F., Samusenko I. A. Jeffektivnost' infuzionnogo gepatotropnogo preparata Remaksol v patogeneticheskoj terapii hronicheskikh virusnyh gepatitov na cirroticheskoi stadii. Ter arhiv 2015; 8: 67–72. [in Russian]
25. Ливанов Г. А., Шикалова И. А., Лодягин А. Н., Батоцыренов Б. В. и др. Сравнительная оценка влияния Ремаксола и адеметииона на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольных поражений печени. Экспериментальная фармакология 2015; 78: 4: 25–28. / Livanov G. A., Shikalova I. A., Lodjagin A. N., Batocyrenov B. V. i dr. Sravnitel'naja ocenka vlijanija Remaksola i ademetionina na klinicheskoe techenie i dinamiku pokazatelej uglevodnogo i belkovogo obmena u bol'nyh s ostrymi otravlenijami jetanolom na fone alkogol'nyh porazhenij pecheni. Jeksperim klin farmakol 2015; 78: 4: 25–28. [in Russian]
26. Шилов В. В., Шикалова И. А., Васильев С. А., Батоцыренов Б. В. и др. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями этанолом. Клинический журнал 2013; 2: 45–48. / Shilov V. V., Shikalova I. A., Vasil'ev S. A., Batocyrenov B. V. i dr. Korekcija metabolicheskikh rasstrojstv v lechenii alkogol'nyh porazhenij pecheni u bol'nyh s ostrymi otravlenijami alkogolem. Klin med 2013; 2: 45–48. [in Russian]
27. Стельмах В. В., Козлов В. К., Баранов В. Л., Латария Э. Л. и др. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения. Мед алфавит. Гастроэнтерология 2013; 2: 1: 40–46. / Stel'mah V. V., Kozlov V. K., Baranov V. L., Latarija E. L. i dr. Jenergotropnaja patogeneticheski orientirovannaja terapija sukcinatsoverzhashhimii preparatami pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni: perspektivy klinicheskogo primeneniya. Med alfavit. Gastrojenterologija 2013; 2: 1: 40–46. [in Russian]
28. Матякин Г. Г., Иванов В. М., Иванова О. В., Шейкин М. М. Токсико-модифицирующее действие Ремаксола при лечении местнораспространённого рака слизистой полости рта. Стоматология 2013; 92: 6: 12–15. / Matjakin G. G., Ivanov V. M., Ivanova O. V., Shejkin M. M. Toksiko-modificirujushhee dejствие Remaksola pri lechenii mestnorasprostranennogo raka slizivostoj polosti rta. Stomatologija 2013; 92: 6: 12–15. [in Russian]

- Shejkin M. M.* Toksiko-modificirujushhee dejstvie Remaksola pri lechenii mestno-rasprostranennogo raka slizistoj polosti rta. *Stomatologija* 2013; 92: 6: 12–15. [in Russian]
29. *Стельмах В. В., Козлов В. К.* Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. *Тер архив* 2013; 85: 4: 71–76. / *Stel'mah V. V., Kozlov V. K.* Metabolicheskaja korekcija dislipidemii u bol'nyh s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'ju pečeni kak novaja strategija terapii. *Тер архив* 2013; 85: 4: 71–76. [in Russian]
  30. *Лебедев В. В., Журавлев А. Ю., Зотов С. В., Лебедев П. В. и др.* Применение инфузионного раствора Ремаксол в комплексном лечении больных лептоспирозом. *Тер архив* 2013; 85: 11: 58–61. / *Lebedev V. V., Zhuravlev A. Ju., Zotov S. V., Lebedev P. V. i dr.* Primenenie infuzionnogo rastvora Remaksol v kompleksnom lechenii bol'nyh leptospirozom. *Тер архив* 2013; 85: 11: 58–61. [in Russian]
  31. *Заривчацкий М. Ф., Каменских Е. Д., Мугатаров И. Н.* Оценка эффективности применения Ремаксола у больных циррозом печени. *Хирургия.* 2013; 3: 79–82. / *Zarivchackij M. F., Kamenskih E. D., Mugatarov I. N.* Ocenka jeffektivnosti primeneniya Remaksola u bol'nyh cirrozom pečeni. *Hirurgija.* 2013; 3: 79–82. [in Russian]
  32. *Черенков В. Г., Петров А. Б., Васильева Т. М., Строзженков М. М.* Возможности «Ремаксола» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкол* 2013; 59: 3: 369–374. / *Cherenkov V. G., Petrov A. B., Vasil'eva T. M., Strozhenkov M. M.* Vozmozhnosti «Remaksola» dlja profilaktiki toksicheskikh gepatitov pri himioterapii onkologicheskikh bol'nyh. *Voprosy onkol* 2013; 59: 3: 369–374. [in Russian]
  33. *Бацинский С.Е.* Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 2004. / *Bashhinskij S.E.* Razrabotka klinicheskikh prakticheskikh rukovodstv s pozicij dokazatel'noj mediciny. М.: Медиа Сфера, 2004. [in Russian]
  34. *Власов В.В.* Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. / *Vlasov V.V.* Vvedenie v dokazatel'nuju medicinu. М.: Медиа Сфера, 2001. [in Russian]
  35. *Зборовский А.Б., Тюренков И.Н.* Осложнения фармакотерапии. М.: Медицина, 2003. / *Zborovskij A.B., Tjurenkov I.N.* Oslozhnenija farmakoterapii. М.: Medicina, 2003. [in Russian]
  36. WinPepi Portal — [www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html](http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html)
  37. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. / *Grinhal'h T.* Osnovy dokazatel'noj mediciny. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. [in Russian]
  38. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера, 2002. / *Rebrova O.Ju.* Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. [in Russian]
  39. *Cohen J.* Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd. ed. Lawrence Erlbaum Assoc., Hillsdale, NJ. 1988.
  40. *Хазанов В.А.* Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Журн. эксперим клин фармакол* 2009; 72; 4: 61–64. / *Hazanov V.A.* Farmakologicheskaja reguljacija jenergeticheskogo obmena. *Jeksperim klin farmakol* 2009; 72; 4: 61–64. [in Russian]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*Мазина Надежда Константиновна* — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России, Киров

*Мазин Павел Владимирович* — ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России, Киров