



Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов

Днепропетровская государственная медицинская академия

«Гепадиф®» — новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени

Ключевые слова

Жировой гепатоз, хронический гепатит, цирроз печени, «Гепадиф».

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) широко распространены. Несмотря на определенные успехи медицинских лечебно-диагностических технологий, эти заболевания в странах СНГ имеют тенденцию к росту. По статистическим данным, за последние 10 лет заболеваемость ХДЗП возросла более чем в 2 раза [2, 3].

Проблема ХДЗП весьма актуальна, ибо эта патология наблюдается в основном у людей молодого и работоспособного возраста. К сожалению, в большинстве случаев поражение печени выявляют случайно при обследовании по поводу различных заболеваний органов пищеварения, ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни и др. [1, 3]. Несмотря на отсутствие ярких клинических проявлений, ХДЗП опасны из-за тенденции к прогрессированию. Воспалительно-некротическое поражение гепатоцитов может приводить к каскаду патологических процессов: развитию фиброза и цирроза печени, печеночно-клеточной недостаточности, гепаторенального и гепатопульмонального синдрома, печеночной энцефалопатии, гепатокардиального, холестатического синдромов и других осложнений [1–4]. Исходя из этого, необходимо как можно раньше выявлять у пациентов с ХДЗП этиологические факторы или их комбинацию (алкоголь, вирусы, токсины, промышленные яды и др.) в целях коррекции [1, 3].

Прогноз в отношении ХДЗП не так уж безнадежен, особенно при условии своевременной адекватной метаболической терапии [1].

Кроме того, ХДЗП, как правило, сопровождаются выраженными расстройствами метаболизма, белково-синтетической функции печени, нарушением жирового и углеводного обменов [1–3, 5, 7].

Однако, к сожалению, необходимо признать, что проблема лечения многих болезней печени далека от разрешения, а сам лечебный процесс при этих заболеваниях зачастую встречает определенные трудности и в отдельных случаях даже вызывает у врачей чувство отчаяния.

Хотя на фармацевтическом рынке представлено обилие гепатопротекторных препаратов, ни один из них в полной мере не способен решить все задачи в терапии ХДЗП. Поэтому для повышения ее эффективности эти средства часто применяют в различных комбинациях.

Растительные гепатопротекторы представлены целой плеядой лекарственных средств, созданных на основе экстрактов расторопши, артишока, зверобоя, солодки и других лекарственных растений. Они обладают рядом целебных свойств, однако зачастую неспособны решать проблему холестаза, а в отдельных случаях усиливают мезенхимально-воспалительный и цитолитический синдромы, особенно при остром течении болезней печени [1–3].

Препараты на основе эссенциальных фосфолипидов применяют для лечения ХДЗП более 50 лет. За это время накоплен огромный опыт терапии гепатитов различной этиологии, особенно алкогольного генеза, стеатоза печени и стеатоген-

патита, цирроза печени. Однак в ряду випадків ці засоби також можуть посилювати активність запального процесу в печині і не дають ефекту при холестазах [2].

Препарати амінокислот (адометіонін, аргінін, бетаїн, орнітин і інші) широко представлені на ринку. Вони мають детоксифікуючий, антиоксидантний, антифіброзуючий, нейропротекторний, психотропний ефекти. Деякі препарати цієї групи ефективні при холестазах (адометіонін), печеночній енцефалопатії (аргінін, глутамат, орнітин, аспарат). Однак в ряду випадків вони можуть викликати побічні ефекти, призводити до електролітних порушень, особливо при гострому перебігу захворювання печини [1–3].

Препарати, створені на основі жовчних кислот (урсодезоксихолева кислота), застосовують для терапії ХДЗП більше 30 років. Вони мають антиоксидантний, мембраностабілізуючий, антихолестазахний, літолітичний, імуномодулюючий, антиапоптозний і гіпохолестеринемічний вплив. Однак їх застосування частіше обмежене і не завжди ефективно в зв'язі з здатністю викликати загострення супутньої патології, зокрема підшлункової залози і кишечника [2, 3].

Кожний з перерахованих груп препаратів має певний позитивний ефект, пов'язаний з його впливом на окремі ланки патогенезу ХДЗП. Звичайно очевидно, що в цій ситуації найбільш перспективні і ефективні такі лікарські засоби, які відрізняються комплексним складом і в силу цього переваги здатні надавати позитивний ефект при ХДЗП одночасно в кількох напрямках. Таким чином, проблема підвищення ефективності лікування ХДЗП набуває нових перспектив при використанні комбінованих гепатопротекторів.

Недавно з'явився комбінований гепатопротекторний препарат «Гепадиф®» (Celltrion, Південна Корея). Він має складний збалансований склад, який сприяє багатифункціональності препарату, забезпечуючи підтримку і відновлення пошкоджених клітинних елементів печини.

В складі «Гепадифа®» входять карнітин оротат (150 мг), антиоксидантна фракція печини (12,5 мг), піридоксин гідрохлорид (25 мг), ціанокобаламін (0,125 мг), аденін гідрохлорид (2,5 мг) і рибофлавін (0,5 мг).

Одним з ключових складових «Гепадифа®» є карнітин оротат. Карнітин як субстрат вперше був виділений в 1905 р. російськими ученими В.С. Гулевичем і П.З. Кримсбер-

гом з м'ясного екстракту. «Карнітин» в перекладі з латинської мови («carnis») означає «м'ясо» [6, 13].

Роль L-карнітину в організмі людини велика. Він забезпечує транспортування жирів в мітохондріях гепатоцитів, сприяючи покращенню ліпідного обміну, підтримує «спалювання» жирів, стимулює окислення жирних кислот і тим самим знижує накопичення жиру в гепатоцитах, зменшує вміст холестерину в крові, посилює утворення лецитину в печині, корегує дисбаланс ліпідів крові, діє як рецептор і накопичувальна речовина для активізованих жирних кислот в клітинній метаболізмі клітин печини [6–8, 17].

Крім того, L-карнітин здатний покращувати енергетичний баланс в організмі і збільшувати виводимість, підвищувати засвоюваність білків, вітамінів, вуглеводів, зберігати запас глікогену в печині, ефективність антиоксидантів, уповільнює процес старіння і зміцнює імунну систему, стимулює кровотворення і виділення кисню еритроцитами. Він виводить отрути з клітин і протидіє утворенню пухлин, нормалізує функцію серця [6, 15, 17].

В 50-і роки ХХ століття встановлено, що карнітин належить до важливої енергетичної ролі. Відомо, що середні і короткоцепочкові жирні кислоти (капронова, каприлова, масляна, бутилова і др.) потрапляють в мітохондрії без активізації, в той час як жирні кислоти з довгою ланкою (олеїнова, пальмітинова, стеаринова і інші) повинні утворювати ефірні зв'язі з карнітином, перш ніж зможуть подолати внутрішню мембрану мітохондрій гепатоцитів [6, 7].

Важливо відзначити, що біосинтез жирних кислот з довгою ланкою до 18 і більше атомів здійснюється тільки в мітосомах гепатоцитів [6, 7, 13].

Механізм описаних біохімічних процесів достатньо складний. Транслоказа переносить ефір жирної кислоти і карнітину в мітохондріальний матрикс гепатоцитів в обмін на вільний карнітин. В матриксі ефір карнітину і жирної кислоти переміщується на коензим А. При цьому утворюється активна молекула жирної кислоти, яка доступна для β-окислення, а карнітин надається для подальшого обміну [7]. β-Окислення жирних кислот відбувається в повторному відщепленні фрагментів з двох атомів вуглецю. При цьому звільняється велика кількість енергії. Так, при катаболізмі 1 моля капронової кислоти в циклі лимонної кислоти до вуглекислого газу і води утворюється 44 моля АТФ, в той час як при катаболізмі 1 моля

глюкозы, которая тоже состоит из шести атомов углерода, образуется только 38 молей АТФ. Недостаточное β -окисление жирных кислот может быть вызвано нехваткой карнитина или наследственными дефектами в транслоказе, а также других ферментных системах, которые задействованы в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях клеток печени [7, 10, 15].

Таким образом, очевидно, что карнитин, входящий в состав препарата «Гепадиф®», может оказывать опосредованное позитивное воздействие при ХДЗП как средство, улучшающее энергетический баланс в организме и способствующее уменьшению жировой дистрофии печени [10].

Известно, что при ХДЗП у 15–30 % больных уменьшается мышечная масса [1]. Учитывая, что L-карнитин способствует росту мышечной массы и увеличению мышечной силы, применение «Гепадифа®» является обоснованным у таких категорий пациентов.

При различных ХДЗП, особенно циррозе печени, резко снижается синтез различных аминокислот (особенно лизина, аргинина, метионина, цистеина, таурина), витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, нарушается обмен микроэлементов и электролитов. Это приводит к снижению синтеза L-карнитина, который, как известно, образуется из аминокислоты лизина путем присоединения трех метиловых групп, поступающих в процессе биохимических превращений от S-адеметионина. Дефицит L-карнитина в организме приводит к диффузному длительному накоплению жиров в гепатоцитах и образованию жировых кист. Это способствует развитию жировой дистрофии печени, характерной не только для стеатоза печени и стеатогепатита, а также может активизировать процессы формирования цирроза печени.

Другой компонент препарата «Гепадиф®» — оротовая кислота — может рассматриваться как основа для синтеза пиримидиновых оснований, необходимых для полноценного синтеза РНК и ДНК, нуклеотидов, и таким образом опосредовать гепатопротекторный и анаболический эффекты [8, 17].

Антиоксидантная фракция печени в препарате «Гепадиф®» представлена плеядой незаменимых (лизин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, пролин) и заменимых (аргинин, аланин, пролин, серин, орнитин, глутаминовая кислота, глицин) аминокислот. Они во многом обеспечивают фармакологическую активность препарата. Известно, что такие аминокислоты, как аланин и пролин, играют ведущую роль в объемном гомеостазе клетки и действуют как основные цитопротекторы — органические осмолиты [4, 6, 12].

L-аргинин как основной донатор азота оксида обладает рядом ценнейших эффектов, в том числе антиоксидантных, гепатоцитекторных, антиоксидантных, нормализующих многие метаболические процессы в организме [4, 14]. Лизин и метионин участвуют в синтезе карнитина, обладают липотропным и антиоксидантным действием [5–8, 17]. Глутаминовая кислота как источник азота участвует практически во всех биохимических реакциях переаминирования, используемых природой для синтеза основной массы аминокислот [8, 16]. В состав «Гепадифа®» входит витаминный комплекс группы В: рибофлавин (B_2), пиридоксин (B_6) и цианокобаламин (B_{12}), благодаря которому препарат принимает участие в нормализации разнообразных метаболических процессов [8, 17]. Так, пиридоксин активно выступает в роли кофермента в процессе переноса аминокислотной группы на α -кетоглутаровую кислоту, обеспечивая тем самым каталитическую функцию жирового и углеводного обменов [7]. Рибофлавин обеспечивает синтез коферментов: никотинамиддинуклеотида (НАД) и никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФ), которые крайне необходимы для переноса электронов в окислительно-восстановительных реакциях [8, 17].

Таким образом, «Гепадиф®» является одновременно мощным антигипоксантом, антиоксидантом и детоксикантом, корректором обменных нарушений.

Цель исследования — изучение эффективности комбинированного гепатопротектора «Гепадиф®» у больных ХДЗП.

Материалы и методы

В исследование были включены 45 больных (21 женщина и 24 мужчины) с различными диффузными заболеваниями печени: 15 человек с циррозом печени по Чайлд-Пью (класс А и В), 15 с жировым гепатозом, 15 — с хроническим гепатитом минимальной и умеренной активности.

Всем больным проводили детальное обследование: УЗИ органов брюшной полости на аппаратах MyLaB 25 (Италия), «Соноскоп-30» (Krantpüller-Германия), Shimasonic-32 (Япония) Hitachi EUB-405 (Япония), эзофагогастродуоденоскопию на аппаратах UCI-FP7, JF-1T30, GIF-Q20, GIF-Q (Япония). Биохимическое исследование крови проводили по классическим методам. Уровни аланиновой и аспарагиновой трансаминазы определяли по Ратману — Френкелю с помощью диагностического набора «Филисит» (Украина), щелочной фосфатазы и холестерина — набора «Филисит» (Украина), а билирубина — по Ендрашику. Микроскопическое исследование крови, мочи и кала проводили

Таблиця. **Общая характеристика больных, участвующих в исследовании**

| Патология | Пол | Возраст, годы | | | | | Всего |
|---------------------|-----|---------------|-------|-------|-------|-----------|-------|
| | | 19–30 | 31–40 | 41–50 | 51–60 | Старше 60 | |
| Цирроз печени | М | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 11 |
| | Ж | — | 1 | 2 | — | 1 | 4 |
| Жировой гепатоз | М | 2 | 1 | 1 | 1 | — | 5 |
| | Ж | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 10 |
| Хронический гепатит | М | 1 | 3 | 4 | — | — | 8 |
| | Ж | 2 | — | 1 | 1 | 3 | 7 |

традиционными методами, исследовали кровь на маркеры гепатитов В и С экспресс-методом с помощью набора Cito-Test Rota-Areno. Общая характеристика больных, которые принимали участие в исследовании, представлена на таблице.

В исследовании принимали участие в основном больные в возрасте от 19 до 50 лет. Препарат «Гепадиф®» применяли в режиме монотерапии в два этапа: вначале по 1 флакону в 5 % растворе глюкозы 400,0 мл/сут внутривенно капельно в течение 10 сут, а затем по 2 капсулы внутрь 3 раза в 1 сут курсом 20 сут.

Больные циррозом печени по необходимости дополнительно получали симптоматическую терапию: диуретические средства, препараты калия, альбумин.

Эффективность лечения оценивали по клиническим, лабораторным и инструментальным диагностическим критериям. При этом оценивали такие клинические симптомы, как общая слабость, снижение аппетита, горечь во рту, тяжесть в правом подреберье, иктеричность склер и кожи, зуд кожи, тошнота в зависимости от выраженности по балльной системе. Объективные данные — гепатомегалия, спленомегалия, желтуха, размеры печени, селезенки и сосудов — изучали по данным УЗИ органов брюшной полости.

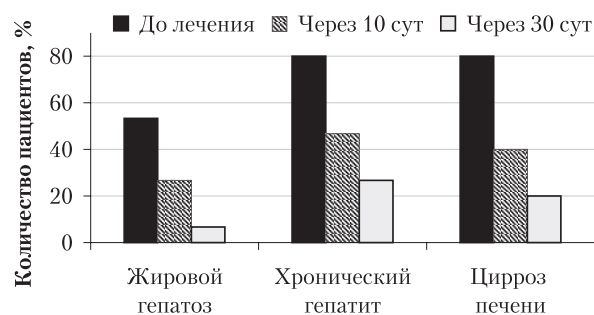
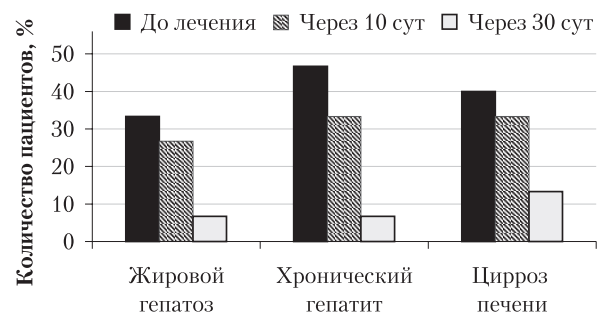
Больных обследовали в три этапа: до лечения, через 10 сут и через 30 сут лечения.

«Гепадиф®» положительно влиял на субъективный и объективный статусы пациентов. Общая слабость до лечения «Гепадифом®» наблюдалась

у 12 (80,0 %) больных с жировым гепатозом, через 10 сут лечения — у 7 (46,7 %), через 30 сут — лишь у 3 (20,0 %); при хроническом гепатите — у 13 (86,7 %), 8 (53,3 %) и у 3 (20,0 %) больных соответственно; при циррозе печени — у 15 (100 %), 9 (60,0 %) и 3 (20,0 %). Таким образом, во всех группах больных отмечается отчетливое (в 4–5 раз) снижение частоты астенических явлений при лечении «Гепадифом®» в течение месяца.

До лечения «Гепадифом®» жаловались на тяжесть в правом подреберье 8 больных (53,3 %) с жировым гепатозом, через 10 сут — 4 (26,7 %), через 30 сут — 1 (6,7 %); при хроническом гепатите — соответственно 12 (80,0 %), 7 (46,7 %) и 4 (26,7 %) больные; при циррозе — 12 (80,0 %), 6 (40,0 %) и 3 (20,0 %) больные (рис. 1). Итак, частота встречаемости симптома тяжести в правом подреберье существенно уменьшилась во всех группах пациентов на фоне курсового лечения «Гепадифом®» в течение 1 мес.

Также отмечено уменьшение диспепсических явлений: частота тошноты в процессе лечения у пациентов с жировым гепатозом уменьшилась с 33,3 до 6,7 %, у больных с хроническим гепатитом — с 46,7 до 6,7 %, с циррозом печени — с 40,0 до 13,3 %. Частота снижения аппетита при жировом гепатозе и хроническом гепатите одинаково уменьшилась с 46,7 до 13,3 %, при циррозе печени — с 73,3 до 13,3 %. Частота горечи во рту при жировом гепатозе уменьшилась с 40,0 до 13,3 %, при хроническом гепатите — с 40,0 до 6,7 %, при циррозе печени — с 66,7 до 20,0 % (рис. 2).

Рис. 1. **Динамика симптома тяжести в правом подреберье у больных в процессе лечения «Гепадифом®»**Рис. 2. **Динамика диспепсических симптомов у больных в процессе лечения «Гепадифом®»**

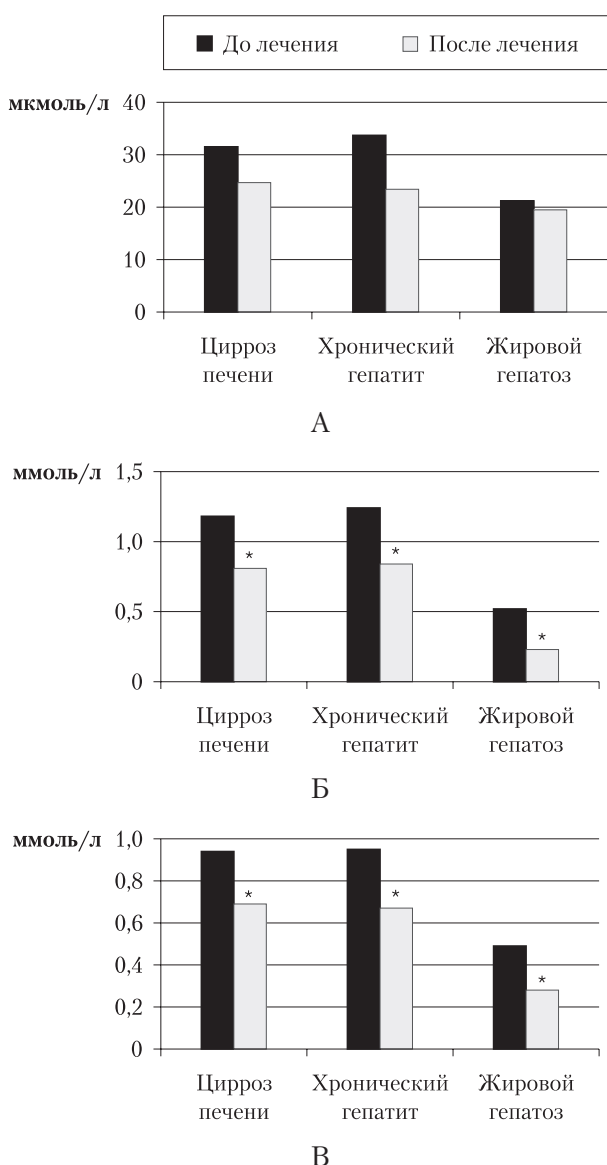


Рис. 3. Уровни общего билирубина (А), АЛТ (Б) и АСТ (В) до и после лечения «Гепадифом»:
* $p \leq 0,05$.

Иктеричность склер и кожи также уменьшилась при хроническом гепатите с 53,3 до 33,3 %, при циррозе печени — с 53,3 до 26,7 %.

Биохимическое исследование сыворотки крови больных показало достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней билирубина, АЛТ, АСТ, холестерина и заметное снижение содержания щелочной фосфатазы (рис. 3, 4). В группе больных с жировым гепатозом концентрация АЛТ снизилась с $(0,52 \pm 0,1)$ до $(0,23 \pm 0,4)$ ммоль/л, АСТ — с $(0,49 \pm 0,2)$ до $(0,28 \pm 0,1)$ ммоль/л; у пациентов с хроническим гепатитом уровень АЛТ снизился с $(1,24 \pm 0,4)$ до $(0,84 \pm 0,2)$ ммоль/л, АСТ — с $(0,95 \pm 0,1)$ до $(0,67 \pm 0,2)$ ммоль/л. У пациентов с циррозом печени отмечалось снижение содержания АЛТ с $(1,18 \pm 0,2)$ до $(0,81 \pm 0,7)$ ммоль/л, АСТ — с $(0,94 \pm 0,1)$ до $(0,69 \pm 0,2)$ ммоль/л.

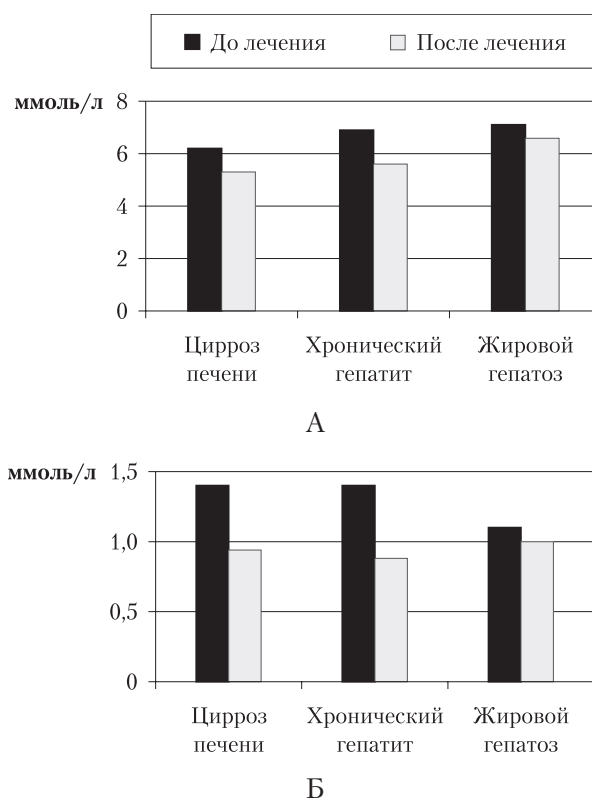


Рис. 4. Уровни общего холестерина (А) и щелочной фосфатазы (Б) до и после лечения «Гепадифом»:

Уровень билирубина снизился у пациентов с жировым гепатозом с $(21,2 \pm 0,3)$ до $(19,5 \pm 0,1)$ мкмоль/л, с хроническим гепатитом — с $(33,7 \pm 0,9)$ до $(23,4 \pm 0,8)$ мкмоль/л, с циррозом печени — с $(31,5 \pm 1,4)$ до $(4,7 \pm 1,0)$ мкмоль/л.

При этом заметно, что «Гепадифом» положительно влиял на показатели общего белка и протромбинового индекса. Так, в группе больных с жировым гепатозом уровень общего белка повысился с $(66,1 \pm 0,4)$ до $(71,4 \pm 0,2)$ г/л, протромбиновый индекс — с $71,3 \pm 0,2$ до $79,1 \pm 0,5$; у пациентов с хроническим гепатитом — соответственно с $(65,1 \pm 0,3)$ до $(66,8 \pm 0,2)$ г/л, с $75,1 \pm 0,8$ до $80,2 \pm 0,4$; у больных циррозом печени — с $(62,7 \pm 0,6)$ до $(68,1 \pm 0,7)$ г/л, с $71,2 \pm 0,4$ до $80,3 \pm 1,1$. Все это свидетельствовало о позитивном влиянии препарата на липидный и белковый метаболизм.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что «Гепадифом» эффективен при ХЗДП различного генеза. При этом он выступает в роли гепатопротектора, улучшающего основные виды обмена, нормализующего жировой обмен в печени. Его применение оправдано и целесообразно для лечения ХЗДП в режиме как монотерапии, так и в комплексе с другими гепатопротекторами, обладающими другим механизмом действия.

Список літератури

1. Буєвров А.О., Богомолів П.О., Маєвська М.В. Патогенетичне лікування неалкогольного стеатогепатиту: обґрунтування, ефективність, безпека // Тер. арх.— 2007.— № 8.— С. 88—92.
2. Подымова С.Д. Болезни печени.— М., 2005.— 768 с.
3. Степанов Ю.М., Доценко М.Я., Мірошніченко В.П. Раціональна гепатологія.— Дніпропетровськ; Запоріжжя, 2005.— 184 с.
4. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man // Eur. J. Pharmacol.— 2006.— Vol. 62, supp. 13.— P. 1—99.
5. Bor S., Kitapcioglu G., Dettmar P., Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2007.— 5 (9).— P. 1035—1039.
6. Burg M.B. Molecular Basis of osmotic regulation (Review) // Am. J. Physiol.— 1996.— 266 (6 Pt. 2).— P. F 983—996.
7. Ganong W.F. Review of Medical Physiology.— 20th ed. / Ed. by the McGraw W.— New York: Hill Companies Inc.— P. 767.
8. Greenstein B., Greenstein A. Medical biochemistry at a glance.— London; Manchester: Blackwell Science, 1996.— P. 119.
9. Helbing B., von Overbeck J., Lauterburg B.H. Decreased release of glutathione into the systemic circulation of patients with HIV infection // Eur. J. Clin. Invest.— 1996.— 26 (1).— P. 38—44.
10. Idisu H., Matsuoka M., Iryo Y. Protection of the brain by carnitine (Review) // Sangyo Eiseigaku Zasshi.— 1995.— 37 (2).— 75—82.
11. Jhamandas K.H., Marsala M., Ibukr T., Yaksh T.L. Spinal amino acid release and precipitated withdrawal in rats chronically infused with spinal morphine // J. Neurosci.— 1996.— 16 (8).— P. 2758—2766.
12. Peterson C.L., Trompson M.A., Martin D., Nadler J.V. Modulation of glutamate and aspartate release from slices of hippocampal area CA1 by inhibitors of arachidonic acid metabolism // J. Neurochem.— 1995.— 64 (3).— P. 1152—1160.
13. Rajendra S., Vandenberg R.J., Pierce K.D. et al. The unique extracellular disulfide loop of the glycine receptor is a principal ligand binding element // EMBO J.— 1995.— 14 (3).— P. 2987—2998.
14. Schmidt R.L., Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease // Kidney Int.— 2000.— Vol. 58.— P. 1261—1266.
15. Smith C.A. Looking for consensus in treatment of cardiac disease // J. Am. Veterinary Med. Ass.— 1995.— 206 (3).— P. 301—312.
16. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance // Vascular Medicine.— 2005.— Vol. 10.— P. 573—581.
17. Textbook of Biochemistry / Ed. by T.M. Devlin.— New-York: Wiley and Liss, 1992.

Ю.М. Степанов, І.Н. Кононов

«Гепадиф®» — новий ефективний гепатопротектор для лікування дифузних хронічних хвороб печінки

У статті наведено результати оцінки клінічної ефективності препарату «Гепадиф®» при дифузних хронічних захворюваннях печінки. Обстежено 45 пацієнтів із жировим гепатозом, хронічним гепатитом та циррозом печінки. Результати свідчать про високу ефективність «Гепадифу®». Автори показали, що препарат позитивно впливає на головні види обміну, нормалізує жировий обмін у печінці, що дає підставу рекомендувати цей лікарський засіб для лікування хворих із патологією печінки.

Yu.M. Stepanov, I.N. Kononov

Hepadif® – new effective hepatoprotector in treatment of diffuse chronic liver diseases

The article presents the results of evaluation of clinical efficiency of Hepadif® in treatment of patients with chronic diffuse liver disease. The investigation was performed in 45 patients with liver steatosis, chronic hepatitis, liver cirrhosis. The received results showed the good efficiency of Hepadif®. Authors showed Hepadif® has a positive influence on metabolism, normalizes lipid exchange in liver that gives the ground to recommend this drug for its usage in treatment of patients with liver diseases.

Контактна інформація

Степанов Юрій Миронович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. Газети «Правда», 96
Тел. (56) 760-26-96

Стаття надійшла до редакції 2 лютого 2010 р.