



Н.Б. Губергриц¹, С.Н. Лящук²

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

² Институт физико-органической химии и углехимии имени Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк

К вопросу о формах выпуска препарата «Гепадиф®»

Приведено клиническое и биохимическое обоснование состава пероральной и парентеральной форм препарата «Гепадиф®»: проанализирована целесообразность различий в составе этих форм с точки зрения растворимости, биодоступности, фармакокинетики и клинической эффективности.

Ключевые слова: «Гепадиф®», карнитин, оротовая кислота, растворимость, фармакокинетика.

Препарат «Гепадиф®» широко применяют в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Он известен врачам как эффективное и безопасное средство терапии [3, 4, 9]. Однако у врачей нередко возникают следующие вопросы:

- Почему формы выпуска препарата «Гепадиф®» (пероральная и парентеральная) отличаются по составу (разное количество карнитина, разные соли карнитина, рибофлавин включен только в пероральную форму)?
- Обязательно ли вначале назначать «Гепадиф®» внутривенно, а только затем *per os*?
- Почему при внутривенном введении препарата необходимо растворять порошок именно в глюкозе?
- Почему прием пероральной формы должен быть длительным?

Как метко подметил Б. Шоу, «нельзя стать узким специалистом, не став в строгом смысле болваном». В связи с необходимостью понимания клинических аспектов разных форм выпуска препарата «Гепадиф®» проф. Н.Б. Губергриц обратилась за объяснением к химику-органику — ст. науч. сотр. С.Н. Лящук, работающему с биохимическими объектами.

Одна капсула препарата «Гепадиф®» содержит: 150 мг карнитина оротата (такая доза эквивалентна 73,8 мг оротовой кислоты и 76,2 мг карнитина), 12,5 мг антиоксической фракции экстракта печени, 2,5 мг аденина гидрохлорида, 25 мг пиридоксина гидрохлорида, 0,125 мг цианокобаламина и 0,5 мг рибофлавина. В одном

флаконе доза карнитина оротата выше — 300 мг (такая доза эквивалентна 147,6 мг оротовой кислоты и 152,4 мг карнитина). Кроме того, в одном флаконе содержится 184 мг карнитина гидрохлорида (что эквивалентно 150 мг карнитина), 25 мг антиоксической фракции экстракта печени, 25 мг пиридоксина гидрохлорида, 0,25 мг цианокобаламина и 5 мг аденозина.

На наш взгляд, главным компонентом обеих форм препарата «Гепадиф®» является карнитин оротат. Конечно, введение в организм двух витаминоподобных соединений (карнитин — витамина В₁₁, и оротовой кислоты — витамина В₁₃) кажется весьма заманчивым, тем более что они участвуют в процессах синтеза соответственно белков и ДНК (РНК). Каждое из этих соединений имеет свою фармакокинетику, практически не оказывает побочного действия, за исключением редких случаев непереносимости, образуется и содержится в организме в небольшом количестве. Однако по химическим свойствам эти соединения отличаются.

L-карнитин (L-3-гидрокси-4-N-(триметил-амоний)-масляная кислота) рассматривают как производное γ -аминомасляной кислоты.

Важнейшей функцией L-карнитина является роль «челнока» в процессе образования ацетил-КоА из жирных кислот. Поскольку активация жирных кислот и их окисление пространственно разделены, в клетке функционирует механизм переноса длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс митохондрий с участием карнитина и ферментной системы. В митохон-

дриях происходит β -окисление жирных кислот и конечным продуктом этого процесса является АТФ, которая образуется в цикле Кребса [10]. Этим функция карнитина как «сжигателя» жира не ограничивается. Он активизирует распад жиров, стимулирует окисление жирных кислот, участвует в их транспортировке в митохондрии, уменьшая накопление жира в тканях [7]. Кроме того, карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности в крови [4].

Еще одной важнейшей функцией карнитина является детоксикация органических кислот и ксенобиотиков. Она заключается в удалении биогенных «шлаков», накапливающихся в митохондриях при окислении жиров, а также ксенобиотиков. Карнитин эффективен при алкогольной, лекарственной интоксикации и интоксикации, вызванной ксенобиотиками [7].

В эксперименте и на практике в спортивной медицине установлен анаболический эффект L-карнитина. Вероятно, этот эффект реализуется путем участия в метаболизме фосфолипидов. Это также важно для объяснения цитопротекторного действия L-карнитина. Например, «Гепадиф®», основным компонентом которого является L-карнитин, успешно используется в клинической практике в качестве гепатопротектора [2, 9]. L-карнитин участвует в синтезе некоторых аминокислот, повышает работоспособность, ускоряет рост и регенерацию тканей, способствует увеличению мышечной массы и силы мышц [1, 7, 10].

Карнитин оказывает выраженное противогипоксическое действие, что доказано на различных экспериментальных моделях гипоксических состояний у животных [5].

Рассмотрим биохимические свойства карнитина. Он имеет оптически активный центр и существует в виде двух пространственных изомеров — L-карнитина и D-карнитина. Биологически активным действием обладает только L-карнитин, который выявляют в природных источниках. D-карнитин конкурирует с L-карнитином, нарушает его синтез в печени, препятствует проник-

новению в миокард, мышечную ткань, почки. В связи с этим D-карнитин и смесь D- и L-карнитина для производства фармацевтических препаратов не используется [8, 10, 14, 15].

L-карнитин — это фактически внутренняя соль (полярное соединение, имеющее положительно заряженный центр (атом азота) и отрицательно заряженную группу — карбоксил ($\text{COO}(-)$). Такая диполярная структура должна хорошо растворяться в воде и гораздо хуже — в неводной среде (жировая ткань и мембраны клеток), и это действительно так. Необходимость перевода L-карнитина в гидрохлорид согласно схеме (рис. 1) связана именно с тем, что в такой солевой форме наблюдается более «компактное разделение» зарядов, что уменьшает дипольный момент. Это способствует лучшей растворимости в неводной среде. В принципе этот процесс может происходить и в желудке, где есть кислая среда ($\text{pH} < 7$). Поэтому можно принимать перорально как сам карнитин, так и его гидрохлорид.

Карнитина гидрохлорид в любом случае предпочтительней. Следует учесть, что он лучше растворяется в 5 % водном растворе глюкозы, поэтому при его парентеральном введении рекомендуют содержимое флакона (порошок) разводить именно в растворе глюкозы, которая, кроме того, является универсальным источником энергии для обеспечения метаболических процессов и показана при заболеваниях печени. О пероральном введении карнитина оротата см. ниже.

В организме человека и животных оротовая кислота является предшественником пиримидиновых оснований, используемых для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Следовательно, она способствует синтезу белка и нуклеиновых кислот при репаративных и регенеративных процессах. Оротовая кислота является фактором роста в отношении некоторых микроорганизмов, в связи с чем ее относят к витаминоподобным соединениям. Однако истинным витамином оротовая кислота не является, поскольку она в достаточных количествах синтезируется в организме человека и животных из L-аспарагиновой кислоты и карбамоилфосфата.

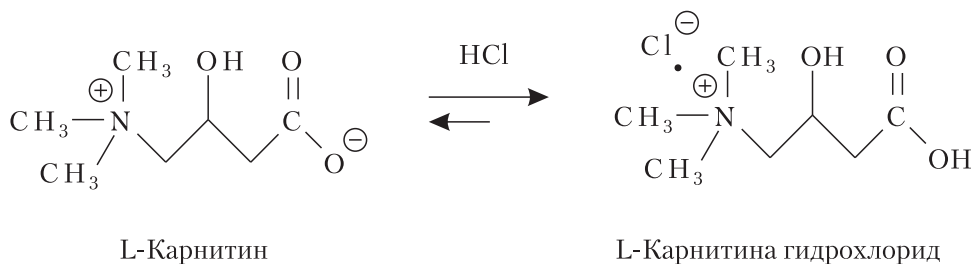


Рис. 1. Превращение L-карнитина в L-карнитина гидрохлорид

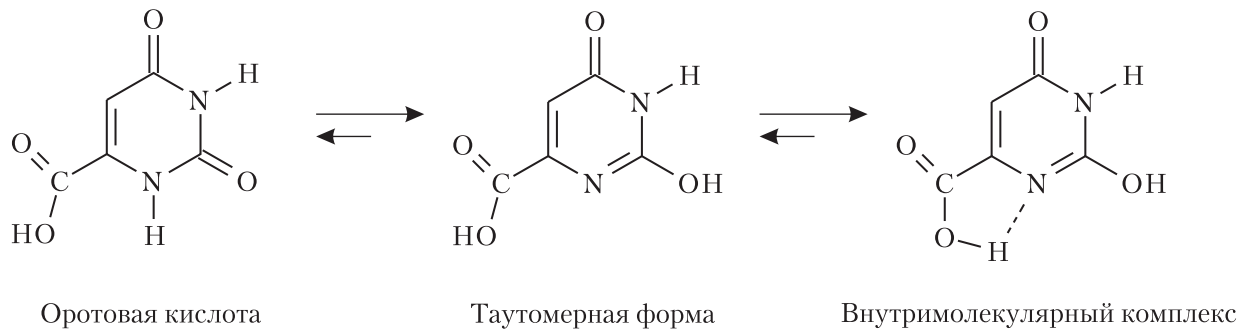


Рис. 2. Образование внутримолекулярного комплекса с водородной связью

Оротовая кислота (4-карбоксивурацил), как и сам урацил, существует, в основном, в виде так называемых таутомерных форм, которые образуются при внутримолекулярном переносе водородного атома от NH-группы к карбонильной группе C=O. В случае оротовой кислоты это приводит к образованию прочного внутримолекулярного комплекса с водородной связью, как показано на схеме (рис. 2), что способствует значительному снижению кислотности (способности к диссоциации) карбоксильной группы (–COOH) и сопровождается сильным снижением растворимости этого соединения в воде (в жирах оно плохо растворимо, так как в составе структуры присутствуют полярные группы C=O, N–H).

Оротовая кислота нерастворима в кислотах, хорошо растворима в щелочах и горячей воде (растворимость в воде при температуре +18 °C составляет 0,2 г в 100 мл). Даже перевод этого соединения в солевую форму (для этой цели используют калия оротат) не повышает его растворимость в воде.

Как самостоятельный препарат в клинической практике используют калия оротат — белый кристаллический порошок плохо растворимый в воде. Калия оротат всасывается в тонкой кишке, накапливается в основном в тканях печени и выводится из организма с мочой. Он оказывает выраженный анаболический эффект, на чем основано его применение в лечении хронических гепатитов и циррозов печени, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотрофии у детей, мышечной дистрофии и т. д.

Наличие оротат-аниона в карнитина оротате (рис. 3) сильно снижает растворимость комплекса (соли) в целом. Даже в случае калиевых солей (а они наиболее растворимы среди солей оротовой кислоты) растворимость недостаточна. У более объемного катиона (карнитин-катиона) она хуже.

Возникает вопрос — нужно ли вводить внутривенно соединения, растворимость которых в

условиях pH ≈ 7 (кровь) недостаточна? Желательно этого избежать или подобрать такую минимальную концентрацию, чтобы введенная доза гарантировано растворялась. Но при этом уменьшится и поступление в организм карнитина. Поэтому часть карнитина вводят в виде гидрохлорида, который хорошо растворим (этим объясняется применение смеси карнитина оротата и хлорида).

Что касается перорального применения, то оротаты не так хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, как принято считать (не более 50 %). Во-первых, как карнитин, так и оротаты активно поглощаются микрофлорой. И хорошо, если при этом кишечная микрофлора находится в нормальном состоянии. А если у пациента есть нарушение ее состава, то можно карнитина оротатом «питать» патогенную микрофлору, провоцируя клинические проявления дисбиоза. Во-вторых, нарушение pH желудочного сока влияет на процесс всасывания препаратов. Таким образом, хотя пероральное применение этих препаратов кажется более удобным для пациента (отсутствие инъекций), но внутривенное является гораздо эффективнее. И еще один вывод, следующий из плохого всасывания оротатов: пероральную форму препарата «Гепадиф®», которая содержит только карнитина оротат, а не карнитина гидрохлорид, для поддержания достигнутого парентеральным введением эффекта и обеспечения его долгосрочности, необходимо принимать длительно, но не в таких высоких дозах, как парентеральную.

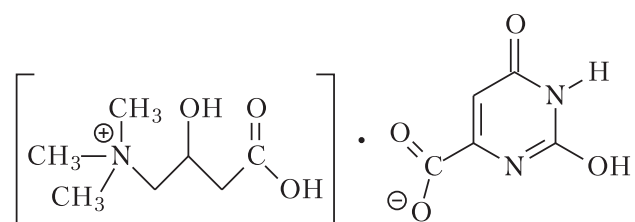


Рис. 3. Карнитина оротат

Не хотелось бы, чтобы врач, прочитав о влиянии карнитина оротата на желудочную секрецию, получил негативное впечатление. В ряде случаев применение карнитина оротата, наоборот, целесообразно. В зависимости от исходного состояния желудочной секреции препарат может ее стимулировать. D. Kunze в условиях клиники наблюдал 13 пациентов, которым вводили через зонд 2 г карнитина. При этом отмечено увеличение объема желудочного сока почти в 3 раза без существенного изменения его ферментативной активности. Действие карнитина на желудочную секрецию наблюдали и при его внутривенном введении экспериментальным животным. Обнаружено увеличение не только объема желудочного сока, но и стимулирующее влияние на панкреатическую секрецию (продукцию трипсина, амилазы, липазы). При попытке выяснить механизм стимулирующего действия карнитина установлена возможность его влияния как непосредственно на слизистую оболочку пищеварительного тракта, так и через парасимпатическую нервную систему [13]. Действие карнитина на желудочную секрецию послужило основанием для рекомендации его в качестве стимулятора аппетита. Успешным оказалось также лечение карнитином анорексии и истощения у взрослых больных и пациентов старческого возраста [10].

В других клинических исследованиях показано, что благодаря анаболическому эффекту карнитин способствует регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при гастритах и пептической язве, а также оптимизации продукции пищеварительных ферментов при гипоацидных гастритах и хронических панкреатитах [6, 11, 12, 16].

Хотя во флаконах и содержится «сухая» форма препарата, которую путем инфузии доводят до «кондиции», однако она имеет меньший срок хранения, чем пероральная форма (оротаты, как и урацил, очень чувствительны к свету и требуют для хранения темноты, пониженной температуры и отсутствия влаги). Поэтому оротаты в водорастворимой форме (то есть для внутривенного введения) менее предпочтительны.

Рибофлавин хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта при приеме *per os*. При этом

его эффект оказывается достаточно выраженным и стойким. В связи с этим во избежание гипервитаминоза считают нецелесообразным вводить рибофлавин в составе препарата «Гепадиф®» вначале внутривенно, а затем *per os*. Курс лечения начинают с парентерального введения, а затем продолжают в виде перорального приема. При таком варианте терапии при наличии рибофлавина в обеих лекарственных формах теоретически возможно развитие гипервитаминоза.

После внутривенного капельного введения препарата «Гепадиф®» распределение активных веществ происходит преимущественно в печени, миокарде и почках, меньше — в скелетных мышцах.

При приеме внутрь компоненты препарата «Гепадиф®» хорошо всасываются. Время достижения максимальной концентрации в крови — 3 ч, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 9 ч. После приема внутрь комплекс активных веществ высвобождается в двенадцатиперстной кишке. Всасывание водорастворимых витаминов группы В (цианокобаламина, рибофлавина, пиридоксина), карнитина оротата, антитоксической фракции печени, аденина гидрохлорида происходит по всей длине тонкой кишки. Депонирование цианокобаламина происходит в почках, стенке кишечника, но преимущественно в печени, а затем из печени выводится с желчью в кишечник, где повторно всасывается. Наибольшее количество рибофлавина после приема препарата внутрь обнаруживается в миокарде, печени, почках. Пиридоксин распределяется в мышцах, печени, центральной нервной системе; метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксальфосфат, пиримидинофосфат). Активные компоненты препарата «Гепадиф®» выводятся почками. После парентерального введения для достижения более высокого клинического эффекта желательнее продлить курс лечения до 4–6 недель поддерживающими дозами препарата «Гепадиф®» *per os*.

Авторы надеются, что аргументировано ответили на все вопросы, приведенные в начале статьи. В заключение хотелось бы отметить, что сотрудничество клиницистов и биохимиков оказалось плодотворным для обеих сторон, а главное, для врачей и больных.

Список літератури

1. Авакумов В.М., Смирнова Т.Н., Клементьева И.В., Крутлик-ова Р.П. Фармакотерапевтические свойства карнитина хлорида — анаболического препарата нестероидной природы // Хим.-фарм. журн.— 1988.— № 3.— С. 379—382.
2. Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю. Новые возможности лечения неалкогольного стеатогепатита у больных с хронической абдоминальной ишемией // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 4.— С. 76—80.
3. Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю. Эффективность Гепадифа в лечении неалкогольного стеатогепатита, развившегося вследствие абдоминального ишемического синдрома // Клін. та експер. патологія.— 2008.— Т. 7, № 3.— С. 142—146.
4. Фимова Е.В., Гуськова Т.А., Копелевич В.М., Гунар В.И. Ацетил-L-карнитин: биологические свойства и клиническое применение: [обзор] // Химико-фармацевтический журнал.— 2002.— Т. 36, № 3.— С. 3—7.
5. Караев А.Л., Ковлер М.А., Авакумов В.М. Противопоксическое действие карнитина хлорида // Фармакол. и токсикол.— 1991.— № 5.— С. 42—44.
6. Копелевич В. М. Чудо карнитина.— М.: Генезис, 2003.— 80 с.
7. Копелевич В.М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению // Укр. біохімі. журн.— 2005.— Т. 77, № 4.— С. 30—50.
8. Спасов А.А., Иежица И.Н. Стереофармакологические особенности карнитина // Рос. физиол. журн.— 2005.— Т. 91, № 12.— С. 1469—1480.
9. Харченко Н.В., Анохина Г.А., Харченко В.В. и др. Патогенетическое обоснование применения препарата «Гепадиф» у больных неалкогольным стеатогепатитом // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 6.— С. 66—72.
10. Яковлева Л.В., Безчаснюк Е.М., Улесов А.В. и др. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение // Укр. журн. клін. та лаб. мед.— 2011.— Т. 6, № 2.— С. 17—24.
11. Borum P.R. Carnitine // Ann. Rev. Nutr.— 1993.— Vol. 3.— P. 233—259.
12. Feller A.G., Rudman D. Role of carnitine in human nutrition // J. Nutr.— 1988.— Vol. 118.— P. 541—547.
13. Kunze D., Dechsler R., Rotzsch R., Strack E. Über die sekretorische Wirkung von (D)-L-carnitin auf das Pankreas des Menschen nach enteraler Applikation // Verdauungs U. Stoffwechsel-Krankheiten.— 1963.— Bd. 23, N 3/4.— S. 137.
14. Maier J. D-carnitin, harmlos? In carnitin in der Medizin / Eds.: R. Gitzelmann, K. Baerlocher, B. Steinmann.— Stuttgart: Schattauer, 1987.— P. 101—104.
15. Rebouche C.J., Paulson D.J. Carnitine metabolism and function in humans // Ann. Rev. Nutr.— 1986.— Vol. 6.— P. 41—46.
16. Steiber A., Kerner J., Hoppel C.L. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective // Mol. Aspects Med.— 2004.— Vol. 25, N 5—6.— P. 455—473.

Н.Б. Губергриц¹, С.М. Лящук²

¹Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

²Институт физико-органической химии и вулехимии имени Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецьк

До питання про форми випуску препарату «Гепадиф®»

Наведено клінічне і біохімічне обґрунтування складу пероральної та парентеральної форм препарату «Гепадиф®»: проаналізовано доцільність відмінностей у складі цих форм з точки зору розчинності, біодоступності, фармакокінетики і клінічної ефективності.

Ключові слова: «Гепадиф®», карнітин, оротова кислота, розчинність, фармакокінетика.

N.B. Gubergrits¹, S.N. Lyashchuk²

¹Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

²Institute of Physics Organic Chemistry and Coal Chemistry of L.M. Litvinenko of NAS of Ukraine, Donetsk

To the issue of the drug formulations of Hepadif® preparation

The article presents the clinical and biochemical substantiation for the composition of oral and parenteral forms of *Hepadif*® based on the analysis of the advisability of the differences between the compositions of these forms from the viewpoint of solubility, bioavailability, pharmacokinetics, and clinical efficacy.

Key words: *Hepadif*®, carnitine, orotic acid, solubility, pharmacokinetics. □

Контактна інформація

Губергриц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губергрица
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 25 травня 2013 р.