



Н. Б. Губергриц, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич,
Н. В. Беляева, А. Н. Агибалов

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

«Стеатель»: от научных фактов к клинической практике

Проанализированы результаты рандомизированного контролируемого исследования, продемонстрировавшего эффективность L-карнитина, который является основой препарата «Стеатель», в лечении неалкогольного стеатогепатита. Авторы патогенетически объяснили уменьшение цитолиза, улучшение гликометаболического профиля и синтетической функции печени. Обосновано патогенетическое действие «Стеателя» не только при неалкогольной жировой болезни печени, но и при хронических диффузных заболеваниях печени токсической этиологии.

Ключевые слова: L-карнитин, свойства, неалкогольная жировая болезнь печени, патогенез, «Стеатель»

*Как ни совершенно крыло птицы, оно никогда
не могло бы поднять ее ввысь, не опираясь
на воздух. Факты — это воздух ученого.
Без них он никогда не сможет взлететь.*

И. П. Павлов

Согласитесь, что высказывание И. П. Павлова несколько романтично. Вероятно, и нобелевские лауреаты могут быть эмоциональными. Мы понимаем это высказывание так, что «крыло птицы» — это клиническая практика, а факты («воздух») — это доказательная медицина. Ведь в современных условиях клиническая практика должна быть основана на результатах доказательных исследований.

Совсем недавно на фармацевтическом рынке Украины появился препарат «Стеатель». Это — L-карнитин. Мы с успехом используем препарат «Гепадиф», основным компонентом которого также является L-карнитин. Отличие двух препаратов заключается в том, что «Гепадиф» — многокомпонентный препарат, в состав которого, помимо L-карнитина, входят антиоксидантная фракция экстракта печени, аденозин, витамины группы В. «Стеатель» содержит только L-карнитин, причем в значительно большей дозе, чем «Гепадиф», — 100 мг на 1 мл раствора для перорального применения. Начальная суточная доза для взрослых составляет 10 мл раствора, то есть 1 г карнитина. Постепенно дозу

увеличивают до 3 г карнитина в сутки. Раствор для внутривенного введения содержит 200 мг карнитина в 1 мл, а средняя суточная доза составляет 1000 мг карнитина. Именно такие дозы были использованы в высокодоказательном исследовании, проведенном в 2010 г. в Италии (см. ниже) [15]. Соответствие доз позволяет нам с высокой вероятностью перенести результаты этого исследования на клинические возможности препарата «Стеатель».

Карнитин — условно незаменимая кислота, витаминоподобное вещество (незаменимая аминокислота для новорожденных — витамин B₆).

Карнитин имеет оптически активный центр и существует в виде двух пространственных изомеров — L-карнитина и D-карнитина. Биологически активным действием обладает только L-карнитин, который содержится в природных источниках. D-карнитин конкурирует с L-карнитином, нарушает его синтез в печени, препятствует проникновению в миокард, мышечную ткань, почки. В связи с этим D-карнитин и смесь D- и L-карнитина для производства фармацевтических препаратов не используются [8, 13, 18].

Итак, изложим факты («воздух ученого»), то есть приведем результаты рандомизированного

контролируемого исследования «Использование L-карнитина: новый способ лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)» [15]. В исследовании были включены 80 пациентов с клиническим диагнозом НАСГ. 74 пациента были рандомизированы в группы приема L-карнитина (36 пациентов) или плацебо (38) в течение 24 нед. Оценку эффективности и переносимости лечения проводили ежемесячно. В группе L-карнитина его принимали 2 раза в сутки по одной таблетке 1000 мг (прием плацебо осуществляли по аналогичной схеме). Больные обеих групп получили рекомендации относительно необходимой коррекции диеты. В ходе исследования пациенты трижды в неделю заполняли анкеты для анализа фактического питания. Первичную эффективность определяли путем контроля динамики уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), альбумина, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, инсулина, С-пептида, С-реактивного белка, ФНО- α , щелочной фосфатазы и протромбинового времени. Комплексный анализ показателей проводили в начале и конце исследования.

Эффект L-карнитина в отношении активности печеночных ферментов заключался в том, что после окончания наблюдения (через 24 нед) в группе L-карнитин и диета произошло достоверное снижение показателей АСТ ($p = 0,000$), АЛТ ($p = 0,000$), ГГТП ($p = 0,007$) по сравнению с исходными показателями и группой плацебо и диеты.

Влияние L-карнитина на липидный профиль: через 24 нед после начала исследования произошло также достоверное снижение уровня общего холестерина ($p = 0,000$) и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Эффект L-карнитина в отношении гликометаболического профиля: в конце исследования в группе L-карнитин + диета наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии ($p = 0,000$) и инсулинорезистентности ($p = 0,000$).

Влияние L-карнитина на активность воспалительных факторов: установлено достоверное снижение С-реактивного белка ($p = 0,004$) и ФНО- α ($p = 0,000$) в группе L-карнитин и диета по сравнению с исходными показателями и группой плацебо и диета.

Повторную биопсию печени проводили всем 36 пациентам, принимавшим L-карнитин. Все показатели индекса активности НАСГ (стеатоз, явления паренхиматозного воспаления и гепатоцеллюлярное повреждение) достоверно улуч-

шились. У 31 (86%) пациента произошло улучшение индекса фиброза (у 17 больных — с уменьшением на один уровень, у 12 — на два уровня и у 2 — на три уровня). Только у 5 (14%) пациентов индекс фиброза остался неизменным. И в группе L-карнитина, и в группе плацебо лечение хорошо перенесли все пациенты [15].

Перейдем к клинической практике («крылу птицы»), то есть к выводам, которые должен сделать врач из результатов исследования. Прежде всего обращает на себя внимание уменьшение выраженности стеатоза печени под влиянием приема L-карнитина, что подтверждено гистологически.

Первой стадией неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является стеатоз.

Нормальная здоровая печень содержит липиды в количестве, не превышающем 5% ее массы [12]. В печени пациентов с ожирением увеличено содержание как триглицеридов (в основном это ненасыщенные жирные кислоты), так и свободных жирных кислот (преимущественно насыщенные жирные кислоты) [16]. Повышенное отложение триглицеридов в печени обусловлено поступлением циркулирующих жирных кислот, высвобождающихся при липолизе из периферических тканей, а также пищевых жиров в виде остатков хиломикрон и синтезом новых жирных кислот в печени. В основном новые липиды синтезируются из глюкозы [7].

Каким же образом L-карнитин уменьшает накопление жира в печени? Дело в том, что важнейшей его функцией 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 митохондриях происходит β -окисление жирных кислот и в конечном итоге продуктом этого процесса является АТФ, которая образуется в цикле Кребса [8]. 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 [4]. Кроме того, карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности в крови [2]. Этим и объясняются результаты исследования, показавшего как уменьшение выраженности стеатоза печени, так и существенное снижение уровня

общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в крови пациентов, получавших карнитин [15].

Следующей стадией НАЖБП является НАСГ. Очаговый жировой некроз гепатоцитов может развиваться в результате липотоксичности, при непосредственном освобождении жира из перегруженных гепатоцитов [20]. Однако основное значение в развитии воспалительно-некротического процесса в печени, то есть цитолиза, имеет каскад событий, начинающийся со стеатоза с последующим оксидативным стрессом, интенсификацией перекисного окисления липидов, повреждением клеток и образованием цитокинов, стимулирующих фиброгенез. В результате развивается НАСГ [10, 11].

В исследовании, описанном выше, продемонстрировано, что под влиянием карнитина уменьшаются паренхиматозное воспаление и гепатоцеллюлярное повреждение (по данным пункционной биопсии печени), снижаются уровни АЛТ, АСТ и ГГТП. Все это свидетельствует об уменьшении синдрома цитолиза. Установлено также значительное уменьшение содержания С-реактивного белка и ФНО- α [15]. Такие результаты объясняются способностью карнитина удалять накапливающиеся в митохондриях продукты окисления жиров. Необходимо подчеркнуть, что важнейшей функцией карнитина является также детоксикация органических кислот и ксенобиотиков, которая заключается в элиминации ксенобиотиков. Карнитин эффективен при алкогольной и лекарственной интоксикации, а также при интоксикации, вызванной ксенобиотиками [4].

Кроме того, карнитин является универсальным цитопротектором. В эксперименте и в практике спортивной медицины установлен анаболический эффект L-карнитина. Вероятно, этот эффект реализуется путем участия в метаболизме фосфолипидов. Это также важно для объяснения цитопротекторного действия L-карнитина. Например, его успешно используют в клинической практике в качестве гепатопротектора — не только при НАЖБП, но также при хронических гепатитах и циррозах печени токсической этиологии (алкогольной, лекарственной и др.) [1, 5]. Детоксикационные свойства карнитина проявляются еще и в том, что он защищает клетки мозга при алкогольной интоксикации [19].

Положительное влияние карнитина на показатели альбумина крови согласно данным описанного выше исследования [15], на наш взгляд, объясняется его анаболическими свойствами. L-карнитин участвует в синтезе некоторых ами-

нокислот, повышает работоспособность, ускоряет рост и регенерацию тканей, способствует увеличению мышечной массы и силы мышц [4, 8].

Участие карнитина в энергетическом метаболизме и продукции фосфолипидов указывает на его важную роль в поддержании жизнеспособности клетки. В эксперименте установлено, что карнитин в разных биологических системах оказывает регулирующее действие в отношении апоптоза, что делает перспективным его применение для профилактики опухолей [9, 17]. Это особенно важно с учетом того, что последней стадией НАЖБП является гепатоцеллюлярная карцинома [7]. Она развивается редко, а уменьшение фиброза печени [15] свидетельствует о торможении под влиянием карнитина перехода НАСГ в цирроз печени.

Еще один результат, полученный в исследовании М. Malaguarnera и соавт., — это снижение уровня гликемии и инсулинорезистентности [15]. Мы можем объяснить это тем, что карнитин увеличивает мышечную массу за счет использования жировых депо, тем самым уменьшая объем висцерального и периферического жира [8]. Известно, что именно абдоминальное ожирение служит основой для развития инсулинорезистентности, которая представляет собой сниженную чувствительность рецепторов к инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве [3].

Способность карнитина уменьшать объем жировой ткани показана в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в 2007 г. в Италии. Назначение L-карнитина (в суточной дозе 2 г в течение 6 мес) оказало положительное влияние на здоровье пожилых людей. По окончании курса у обследованных существенно улучшились показатели общей жировой (потеряли 1,8 кг жира) и мышечной массы (увеличили на 3,8 кг). У пациентов значительно уменьшились признаки физической и умственной усталости и повысились познавательные функции, а также понизился уровень холестерина [14].

Таким образом, карнитин в клинической практике эффективен в лечении НАЖБП, а также диффузных заболеваний печени токсической этиологии, которые сопровождаются синдромом цитолиза и снижением синтетической функции печени, и при жировой дистрофии печени различной этиологии, при наличии ожирения, сахарного диабета 2 типа.

Особенно важно, что препарат «Стеатель» содержит адекватную дозу L-карнитина, действует патогенетически (он является не только гепато-

протектором, но и уменьшает накопление жира в печени, прогрессирование ее фиброза, снижает риск гепатоцеллюлярной карциномы, некровоспалительного процесса, способствует регенерации и улучшению белковосинтетической функции печени). Следует отметить также обоснованную метаболически преимуществом назна-

чения двух лекарственных форм «Стеателя» — инъекционной и раствора *per os*.

Закончить статью хотим также высказыванием И. П. Павлова: «Факты в тысячу раз важнее слов». Мы получили убедительные результаты высокодоказательного исследования [15] и теперь можем и должны применять их в клинической практике.

Список литературы

1. Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю. Новые возможности лечения неалкогольного стеатогепатита у больных с хронической абдоминальной ишемией // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 4 (42). — С. 76—80.
2. Ефимова 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.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнсева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. — М.: Мед. информ. агентство, 2011. — 220 с.
4. Копелевич В.М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению // Укр. біохім. журн. — 2005. — Т. 77, № 4. — С. 30—50.
5. 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.
6. Циммерман Я.С. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — 288 с.
7. Шифф Ю.Р., Соррел Ф.М., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания / Пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина, Д.Т. Абдурахманова, Э.З. Бурневича и др. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. — 480 с.
8. 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.
9. Andrieu-Abadie N., Jaffrezou J.P., Hatem S. et al. L-carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation // FASEB J. — 1999. — Vol. 13, N 12. — P. 1501—1510.
10. Bass N.M., Merriman K.B., Farrell G.C. et al. Fatty acid metabolism and lipotoxicity in the pathogenesis of NAFLD/NASH // Fatty Liver Disease, NASH and related disorders. — Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005. — P. 109.
11. Day C.P., James O.F.W. Steatohepatitis: a tale of two hits // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 812—845.
12. Leevy C.M. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature // Medicine. — 1962. — Vol. 41. — P. 249—276.
13. Maier J., Gitzelmann R., Baerlocher K., Steinmann B. D-Carnitin, harmless? In carnitin in der Medizin. — Stuttgart: Schattauer, 1987. — P. 101—104.
14. Malaguarnera M., Cammalleri L., Gargante M.P. et al. L-carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial // American Journal of Clinical Nutrition. — 2007. — Vol. 86, N 6. — P. 1738—1744.
15. Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C. et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis — a randomized and controlled clinical trial // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105, N 6. — P. 1338—1345.
16. Mavrelis P.G., Ammon U.V., Gleysteen J.J. et al. Hepatic free fatty acids in alcoholic liver disease and morbid obesity // Hepatology. — 1983. — Vol. 2. — P. 226—231.
17. Nikolaos S., George A., Telemachos T. et al. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients // Ren. Fail. — 2000. — Vol. 22, N 1. — P. 73—80.
18. Rebouche C.J., Paulson D.J. Carnitine metabolism and function in humans // Ann. Rev. Nutr. — 1986. — Vol. 6. — P. 41—46.
19. Sbriccoli A., Carretta D., Santarelli M. et al. An optimized procedure for prenatal ethanol exposure with determination of its effects on central nervous system connections // Brain Res. Protoc. — 1999. — Vol. 3, N 3. — P. 264—269.
20. Wanless I.R., Shlota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis // Semin. Liver Dis. — 2004. — Vol. 24, N 1. — P. 99—106.

Н. Б. Губергриц, О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева, О. М. Агібалов
Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

«Стеатель»: від наукових фактів до клінічної практики

Проаналізовано результати рандомізованого контрольованого дослідження, яке продемонструвало ефективність L-карнітину, що є основою препарату «Стеатель», у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту. Автори патогенетично пояснили зменшення цитолізу, поліпшення глікометаболічного профілю та синтетичної функції печінки. Патогенетично обґрунтовано дію «Стеателю» не лише при неалкогольній жировій хворобі печінки, а й при хронічних дифузних захворюваннях печінки токсичної етіології.

Ключові слова: L-карнітин, властивості, неалкогольна жирова хвороба печінки, патогенез, «Стеатель».

N. B. Gubergrits, A. E. Klochkov, G. M. Lukashevich, N. V. Byelyayeva, A. N. Agibalov
Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Steatel preparation: from scientific facts to clinical practice

The article presents analysis of the results of the randomized controlled study demonstrating the effectiveness of L-carnitine (the basis *Steatel* preparation) in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. On the pathogenical basis the authors explained the decrease of cytolysis, improvement of glycometabolic profile and liver synthetic function. The pathogenical substantiation of *Steatel* effects have been given not only for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, but also for chronic diffuse liver diseases of toxic etiology.

Key words: L-carnitine, properties, non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, *Steatel*. □

Контактна інформація

Губерґріц Наталія Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губерґріца
83003, м. Донецьк, просп. Ліліча, 16
Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 7 квітня 2014 р.