



С. Я. Доценко<sup>1</sup>, Р. Л. Кулинич<sup>1</sup>,  
Л. П. Данильченко<sup>2</sup>, С. Д. Тржецинский<sup>1</sup>,  
С. И. Свистун<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Запорожская областная клиническая больница

## Клиническая эффективность гепатопротекторного средства «Гепаназе» у пациентов с хроническим вирусным гепатитом

Обследовано 52 больных хроническим вирусным гепатитом С с цитолитическим и холестатическим синдромом и интенсификацией свободно-радикального окисления. С целью коррекции данных нарушений в комплексную терапию был включен натуральный гепатопротектор «Гепаназе». Установлено, что его применение снижает динамику гипербилирубинемии и гиперферментемии при улучшении про- и антиоксидантного баланса, способствует уменьшению болевого синдрома, диспепсии и повышает качество жизни пациентов. Отмечена хорошая переносимость «Гепаназе» и отсутствие побочных явлений. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение «Гепаназе» в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом.

**Ключевые слова:** «Гепаназе», гепатопротектор, гепатит, карбонильный стресс, качество жизни.

С введением в схемы лечения больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ)  $\alpha$ -интерферонов и комбинированной терапии существенно улучшились прогноз и исходы данной патологии [5]. Современные схемы терапии с использованием безинтерфероновых схем терапии способствовали повышению качества жизни больных и улучшению приверженности лечению. Однако из-за высокой стоимости большинства схем этиотропной терапии при ХВГ возможность широкого применения этих препаратов ограничена, что создает предпосылки для использования средств патогенетического лечения больных, в том числе препаратов неэтиологической терапии — гепатопротекторов [1, 2]. Противовирусное лечение влияет на развитие фибротических процессов в печени у большого количества пролеченных пациентов с ХВГ. При достижении устойчивого вирусологического ответа пациент прекращает лечение у врача-инфекциониста, а фиброзные изменения в печени остаются. Ныне не существует единой стратегии ведения таких пациентов. Одним из распростра-

ненных вариантов стратегии является тактика выжидания, которая не обеспечивает достоверного положительного клинического эффекта и улучшения лабораторных параметров, но имеет существенные недостатки, особенно при коморбидности патологии [1–3].

Гепатопротекторные средства разных классов широко применяют у больных хроническим гепатитом [4]. Не обладая противовирусным действием, они оказывают разностороннее положительное воздействие на клетки печени: влияют на стабилизацию мембран гепатоцитов, активизируют синтез фосфолипидов, снижают концентрацию желчных кислот, стимулируют пассаж желчи. Согласно данным одних авторов, некоторые гепатопротекторы имеют доказанное влияние на цитолиз, другие исследователи выявили их положительное влияние на фибротические процессы и баланс цитокинов. Однако этот класс лекарственных средств не имеет достаточной научной доказательной базы [3, 4, 6, 8]. В ряде работ изучена эффективность упомянутых препаратов при алкогольных поражениях печени, заболеваниях желчевыводящих путей, стеатогепатозах и т. д. Данных о применении гепатопротекторов при хронических гепатитах

мало, они порой противоречивы и недостаточно статистически обоснованы.

Цель — изучить клинический эффект гепатопротекторного средства «Гепаназе» у больных хроническим гепатитом после завершения противовирусного лечения.

### Материалы и методы

Амбулаторно обследовано 52 больных с верифицированным нарушением функционального состояния печени вирусной этиологии (вследствие хронического вирусного гепатита С), из них 32 (61,54 %) мужчин и 20 (38,46 %) женщин (средний возраст —  $(45,76 \pm 0,37)$  года). Анамнез заболевания в среднем —  $(3,18 \pm 0,14)$  года.

Все пациенты, помимо традиционной терапии и диеты, получали гепатопротекторное средство «Гепаназе» (по 1 капсуле 3 раза в сутки во время еды на протяжении 3 мес).

Все больные обследованы с использованием лабораторных и инструментальных методик в начале исследования и через 12 нед терапии. Забор крови для исследований осуществляли утром натощак между 700 и 900 из кубитальной вены. Для взятия образцов крови для лабораторного анализа использовали стерильные системы Vacutainers Systems (Becton Dickinson and Company). Для получения сыворотки крови использовали пробирки с сепарирующим гелем. Забор крови и последующую обработку проводили согласно инструкции производителя.

Биохимический анализ крови предусматривал определение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрации билирубина.

Для оценки окислительного стресса в плазме определяли продукты окислительной модификации белка (ОМБ) по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ). Изучали альдегидные и кетоновые формы 2,4-динитрофенилгидразинов (АФГ и КФГ) как спонтанные, так и стимулированные.

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по методу Л. И. Андреева по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой с последующим образованием триметинового комплекса с максимумом поглощения при 535 нм. Полученные данные рассчитывали на 1 мл плазмы. Спектрофотометрически определяли активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Для оценки качества жизни обследованных лиц использовали два опросника — SF-36 и MFI-20 (Субъективная шкала оценки астении)

и модифицированный аналог традиционного гастроэнтерологического опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale — шкала оценки желудочно-кишечных симптомов) согласно основным клиническим проявлениям.

Анализ нормальности распределения оценивали по критериям Шапиро — Уилка (W). В случае невозможности отбросить нулевую гипотезу о статистически значимых отличиях распределения переменных от нормального использовали непараметрические методы анализа данных, а в других случаях — параметрические методы.

Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки репрезентивности выборочного среднего.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программы Statistica 6.0 (StatSoftInc), а также SPSS 16.0, Microsoft Excel 2003. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Хотим отметить высокую безопасность гепатопротекторного средства «Гепаназе» (статистически достоверное отсутствие побочных явлений терапии даже при адекватном желчегонном эффекте терапии). Изменения биохимических показателей, отражающих выраженность печеночной дисфункции, представлены в табл. 1.

Проведенная терапия продемонстрировала достоверный гепатопротективный эффект, о чем свидетельствовали снижение признаков цитолитического синдрома (уменьшение активности АЛТ и АСТ на 25 и 34 % соответственно,  $p < 0,05$ ), достоверное улучшение метаболизма и желчединамики (снижение уровня ГГТ и ЩФ на 30 и 25 % соответственно). Важно отметить статистически значимое снижение уровня общего билирубина и его прямой фракции (отличия от исходных величин составили 45 и 50 % соответственно).

Таким образом, показано достоверное ускорение регресса патологических изменений в печени, улучшение биохимических показателей и положительный антихолестатический эффект. Гепатопротекторное действие, вероятно, обеспечивается за счет стимуляции желчеобразования и желчевыделения, способствуя снижению выраженности синдрома холестаза (эффекты составляющих препарата — кукурузных рылец и экстракта цветов календулы) и регрессу цитолиза (мембраностабилизирующие свойства действующего вещества экстракта расторопши пятнистой, флавоноида силимарина и силибинина).

Таблиця 1. Динаміка показателів функціонального стану печінки на фоні терапії гепатопротекторним засобом «Гепаназе» ( $M \pm m$ ;  $n = 52$ )

Показатель	До лікування	Після лікування	$\Delta$ , %
АЛТ, МЕ/л	95,12 $\pm$ 2,82 (89,49–100,76)	71,33 $\pm$ 2,23 (66,86–75,79)*	–25,01
АСТ, МЕ/л	86,31 $\pm$ 2,63 (81,05–91,57)	57,29 $\pm$ 1,8 (53,7–60,89)*	–33,62
Коефіцієнт де Рітиса	0,95 $\pm$ 0,04 (0,86–1,03)	0,84 $\pm$ 0,04 (0,77–0,92)*	–11,58
Білірубін загальний, мкмоль/л	28,82 $\pm$ 0,78 (27,25–30,38)	15,75 $\pm$ 0,48 (14,79–16,72)*	–45,35
Білірубін прямий, мкмоль/л	9,07 $\pm$ 0,44 (8,18–9,95)	4,55 $\pm$ 0,23 (4,1–5,01)*	–49,83
ГГТ, МЕ/л	142,02 $\pm$ 3,63 (134,75–149,28)	99,71 $\pm$ 3 (93,72–105,7)*	–29,79
ЩФ, МЕ/л	121,44 $\pm$ 1,74 (117,96–124,92)	91,07 $\pm$ 1,72 (87,64–94,5)*	–25,01

Примечание. В скобках указан 95 % доверительный интервал.

\* Различия относительно значений до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Помимо ожидаемого и прогнозируемого достоверного гепатопротекторного ефекта, терапія «Гепаназе» мала виражену антиоксидантну активність, що проявлялось в зменшенні рівня маркерів вільно-радикальних процесів (табл. 2).

Після курсу терапії засобом «Гепаназе» виявлено покращення параметрів, що характеризують карбонільний стрес – рівень спонтанної та метал-каталізуваної АФГ знизився на 44 та 48 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, спонтанної та стимульованої КФГ – на 31 та 25 % (всі  $p < 0,05$ ).

Таким чином, процеси окислювального стресу при включенні «Гепаназе» в склад комплексної терапії були суттєво та достовірно уповільнені, причому зниження параметрів патологічної окислювальної супроводжалося підвищенням активності фізіологічних антиоксидантних біологічних систем (табл. 3).

У пацієнтів відзначено позитивну динаміку порівняно з початковими показателями, що свідчить про антиоксидантний ефект терапії «Гепаназе», зменшенні прогресування про- та антиоксидантного дисбалансу.

Таблиця 2. Динаміка маркерів окислювальної модифікації білків на фоні терапії гепатопротекторним засобом «Гепаназе» ( $M \pm m$ ;  $n = 52$ )

Показатель	До лікування	Після лікування	$\Delta$ , %
Спонтанні АФГ, усл. од./ (мг білка · мин)	4,08 $\pm$ 0,13 (3,83–4,33)	2,29 $\pm$ 0,11 (2,07–2,52)*	–43,87
Стимульовані АФГ, усл. од./ (мг білка · мин)	9,58 $\pm$ 0,49 (8,6–10,56)	5,03 $\pm$ 0,4 (4,23–5,83)*	–47,49
Спонтанні КФГ, усл. од./ (мг білка · мин)	3,88 $\pm$ 0,17 (3,54–4,22)	2,66 $\pm$ 0,15 (2,36–2,95)*	–31,44
Стимульовані КФГ, усл. од./ (мг білка · мин)	4,83 $\pm$ 0,22 (4,39–5,27)	3,6 $\pm$ 0,22 (3,17–4,03)*	–25,47
Малоновий діальдегід, мкг/мл	4,08 $\pm$ 0,13 (3,83–4,33)	2,29 $\pm$ 0,11 (2,07–2,52)*	–43,87

Примечание. В скобках указан 95 % доверительный интервал.

\* Различия относительно значений до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3. Активність антиоксидантних систем на фоні терапії гепатопротекторним засобом «Гепаназе» ( $M \pm m$ ;  $n = 52$ )

Показатель	До лікування	Після лікування	$\Delta$ , %
Каталаза, ЕД/л	9,37 $\pm$ 0,95 (7,47–11,27)	16,56 $\pm$ 1,91 (12,73–20,39)*	76,73
СОД, усл. од./ (мг білка · мин)	36,27 $\pm$ 0,89 (34,48–38,06)	59,86 $\pm$ 3,57 (52,71–67,01)*	65,04

Примечание. В скобках указан 95 % доверительный интервал.

\* Различия относительно значений до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

# РЕКЛАМА

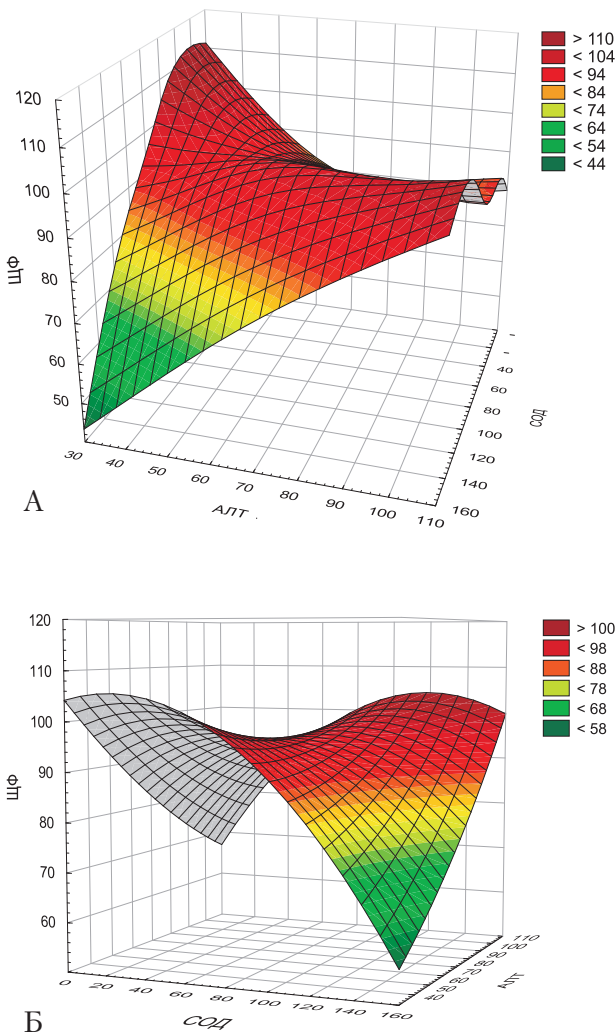


Рисунок. 3D-діаграма асоціативної направленості змін холестатического синдрому по мірі змін інтенсивності вільно-радикальних процесів і вираженості цитолізу у хворих хронічним вірусним гепатитом до (А) і після (Б) лікування

Установлено значиме зниження активності вільних радикалів, о чому свідчить достовірне зменшення рівня маркера перекисного окислення ліпідів МДА (на 44%;  $p < 0,05$ ) на фоні відновлення фізіологічної активності антиоксидантних систем організму (підвищення рівня СОД на 65% ( $p < 0,05$ )), а також підвищення активності ключового фермента класу оксидоредуктаз — каталази (на 77%;  $p < 0,05$ ). Після терапії достовірно збільшилося кількість осіб з нормальним вмістом каталази ( $\chi^2 = 14,6$  при  $p < 0,01$ ).

Наявність патологіологічно важкого клінічного ефекта, згідно літературним даним

[7], реалізується за рахунок силімарину расторопши п'ятнистої (виступає в якості скавенджера (scavenger) вільних радикалів, подавляє процеси перекисного окислення ліпідів, інгібує цАМФ-залежну фосфодіестеразу, має мембраностабілізуючий ефект, покращує тиол-дисульфідний баланс за рахунок зміни метаболізму глутатіону, підвищення активності антиоксидантних систем організму і др.).

Функціональна залежність зміни рівня ЩФ по мірі збільшення активності АЛТ (предиктор 1) і маркера антиоксидантної системи — СОД (предиктор 2) представлено на рисунку.

Згідно з результатами регресійного аналізу, якщо вихідно між змінними спостерігалася певна залежність лінійного і поліноміального характеру, то після терапії взаємозв'язок був порушений, про що достовірно свідчить характер асоціативної направленості АЛТ, ЩФ і СОД, що вказує на патогенетичний характер терапії, сприяючий, крім нормалізації вказаних змін, розриву певних сопряженностей, які мають місце при відсутності терапії.

Вивчення якості життя доповнює клінічні дані про характер впливу патологічного процесу і проводимої терапії на життя пацієнта, являється «інструментом» для вибору тактики лікування при рівній ефективності або мінімальних відмінностях і незамінним прогностичним предиктором. Ми вивчили вплив патології (симптомів і ознак) і викликаних їй обмежень функціональної спроможності, а також лікування на повсякденну життєдіяльність пацієнта при анкетуванні з допомогою опросника SF-36 і MFI-20. Відзначено покращення якості життя після курсу терапії — підвищення загального балу згідно анкети SF-36 (фізичний компонент здоров'я — на 24% ( $p < 0,01$ ), психічний — на 13% ( $p < 0,05$ )). Установлено достовірне зменшення ознак загальної астенії (згідно опросника MFI-20) на 21% (загальний середній бал за суб'єктивної шкалою знизився з 13,8 до 10,9 балів).

Оцінка шлунково-кишкових симптомів згідно основним клінічним проявленям за даними таблиць сопряженності і критерію Фішера показала статистично значиме зменшення таких скарги, як «зниження апетиту» ( $\chi^2 = 17,4$ ;  $p < 0,01$ ), «тошнота» ( $\chi^2 = 9,3$ ;  $p < 0,05$ ), «тяжкість в подребер'ї» ( $\chi^2 = 26,2$ ;  $p < 0,01$ ), «жовтушність» ( $\chi^2 = 5,4$ ;  $p < 0,05$ ).

В нашому дослідженні відзначено позитивний дерматологічний ефект терапії, не зв'язан-

ний с основними цілями проекту, — достовірне зменшення клінічних ознак дискератоза, себореї та псоріатических змін до закінчення курсу терапії.

Важко відзначити мультифакторність гепатопротекторних ефектів комплексного натурального гепатопротекторного засобу «Гепаназе», його вплив на основні патогенетическі механізми формування та прогресування пошкодження структури печінки, що дозволяє широко його застосовувати в комплексному лікуванні хронічесеских захворювань печінки. В наші часи продовжують обговорювати питання про використання екстракту расторопши (силімарина) при патологіях, не пов'язаних з ураженням гепатобіліарної системи (при захворюванні Альцгеймера, серцево-судинних та ниркових проблемах різної етіології, цукровому діабеті, таласемії, в онкології [9—11]), що дозволить в майбутньому суттєво розширити спектр показань «Гепаназе».

У практикуючого лікаря виникає проблема вибору гепатопротектора з-за великої кількості їх на фармацевтичному ринку та недостатності даних про порівняльну ефективність. З урахуванням унікального комплексного складу «Гепаназе» та отриманих результатів (як літературних, так і власних спостережень в межах даного клінічесеского проекту) можна рекомендувати «Гепаназе» як універсального гепатопротектора першої лінії терапії, засобу вибору для осіб з порушеннями в гепатобіліарній зоні різного генезу та вираженості.

### Висновки

Хворі з хронічесеским вірусним гепатитом характеризуються наявністю цитолітичесеского та холестатичесеского синдромів, а також інтенсифікацією вільно-радикального окислення, що є ключовими патологіологічесескими факторами пошкодження клітинних структур гепатоцитів та основними цілями раціональної гепатопротекторної стратегії при призначенні гепатопротекторного засобу «Гепаназе».

Унікальний натуральний комбінований гепатопротектор «Гепаназе» ефективно знижує гіпербілірубінемію та гіперферментемію, покращує про- та антиоксидантний баланс у па-

цієнтів з хронічесеским вірусним гепатитом, «розриває» патогенетическі зв'язки ключових факторів прогресування захворювання, що обумовлено не тільки гепатопротекторними властивостями компонентів препарату, а й його регенеруючими та протизапальними властивостями, і обґрунтовує доцільність застосування «Гепаназе» у пацієнтів з печінковою дисфункцією різного генезу.

Окрім нормалізації лабораторних показувачів, гепатопротекторний засіб «Гепаназе» сприяє статистичесески значимому зменшенню основних скарг (лівої синдром та диспепсическі явища), достовірному покращенню якості життя та задоволеності (фізичесеский та психічесеский компоненти здоров'я).

Препарат «Гепаназе» може бути рекомендований для лікування пацієнтів з хронічесеским вірусним гепатитом в складі комплексного лікування як високоєфективний гепатопротектор в режимі дозування 3 капсули в добу тривало (на протязенні як мінімум 3 міс).

Хороша переносимість, відсутність клінічесески значимих побічних небажаних явищ, «натуральність» рослинного складу препарату, в поєднанні з високим якісесесом інгредієнтів (Франція), додатковескі позитивнескі плейотропнескі (дерматологічесескі) ефекти та ін. обумовлюють широкий діапазон терапевтичесеского/хірургічесеского спектра показань та доцільність застосування засобу «Гепаназе» у різних категоріях хворих.

**Перспективи дальнєших досліджень.** Планується дослідити вплив гепатопротекторного засобу «Гепаназе» на стан цитокінового каскаду (фактор некрозу опухолі, інтерлейкін-1 $\alpha$  як показувачі імунного дисбалансу), експресію факторів фіброзу (матрикснескі металопротеїнази) та маркери апоптозу (каспаза-8), що дозволить більш детально дослідити патогенетическі аспекти реалізації позитивного гепатопротекторного ефекту «Гепаназе» (в відмінні від інших препаратів надає позитивне комплексне вплив на всі детермінанти прогресування хронічесеского вірусного гепатиту — клітинне пошкодження, запальну реакцію, цитоліз, фіброзоутворення та ін.).

## Список літератури

1. Винницька Е.В. Гепатопротектори: рациональное применение при алкогольной болезни печени // Фарматека. — 2008. — № 2. — С. 41—45.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буеверов А.О., Богомолов П.О. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. — М., 2009. — С. 296 с.
3. Скрипник І.М. Гепатопротектори: сучасні підходи до призначення і тактика їх вибору при хронічних дифузних захворюваннях печінки // Нова медицина. — 2004. — № 6. — С. 32—35.
4. Скрипник І.М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології // Consilium Medicum Ukraina. — 2007. — № 5 (1). — С. 11—15.
5. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія. — Полтава: Дивосвіт, 2007. — 424 с.
6. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки // Ліки України. — 2004. — № 3. — С. 14—18.
7. Юрьев К.Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Ч. 1. Эффекты и механизмы действия // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 2. — С. 71—75.
8. Britton R.S., Bacon B.R. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // Hepatogastroenterology. — 1994. — Vol. 41 (4). — P. 343—348.
9. El-Awady E. S., Moustafa Y. M., Abo-Elmatty D. M. et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies // Eur. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 650, N 1. — P. 335—341.
10. Murata N., Murakami K., Ozawa Y. et al. Silymarin attenuated the amyloid  $\beta$  plaque burden and improved behavioral abnormalities in an Alzheimer's disease mouse model // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 2010. — Vol. 74, N 11. — P. 2299—2306.
11. Vidlar A., Vostalova J., Ulrichova J. et al. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy — a six month placebocontrolled double-blind clinical trial // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub. — 2010. — Vol. 154, N 3. — P. 239—244.

С. Я. Доценко<sup>1</sup>, Р. Л. Кулинич<sup>1</sup>, Л. П. Данильченко<sup>2</sup>, С. Д. Тржецинський<sup>1</sup>, С. І. Свистун<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup> Запорізька обласна клінічна лікарня

## Клінічна ефективність гепатопротекторного засобу «Гепаназе» у пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом

Обстежено 52 хворих на хронічний вірусний гепатит С з цитолітичним та холестатичним синдромами та інтенсифікацією вільно-радикального окиснення. З метою корекції даних порушень до комплексної терапії було включено натуральний гепатопротектор «Гепаназе». Встановлено, що його застосування знижує динаміку гіпербілірубінемії та гіперферментемії при поліпшенні про- і антиоксидантного балансу, сприяє зменшенню больового синдрому, диспепсії та підвищує якість життя пацієнтів. Відзначена добра переносність «Гепаназе» та відсутність побічних явищ. Результати дослідження дозволяють рекомендувати застосування «Гепаназе» у комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит.

**Ключові слова:** «Гепаназе», гепатопротектор, гепатит, карбонільний стрес, якість життя.

S. Ya. Dotsenko<sup>1</sup>, R. L. Kulynych<sup>1</sup>, L. P. Danylchenko<sup>2</sup>, S. D. Trzhetsinskiy<sup>1</sup>, S. I. Svystun<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zaporizhzhya State Medical University

<sup>2</sup> Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital

## Clinical efficiency of preparation Hepanaze in patient with chronic viral hepatitis

The study involved 52 patients with chronic hepatitis C with cytolytic and cholestatic syndromes and intensification of free radical oxidation. To correct these violations, natural hepatoprotector *Hepanaze* was included in the complex therapy. It has been established, that the use of *Hepanaze* resulted in the reduction of the dynamics of hyperbilirubinemia and hyperenzymemia while improvement of the pro/antioxidant imbalance, it promoted pain relief, dyspepsia and improvement of the quality of life of patients. *Hepanaze* was well tolerated with no side effects. Results of the study allow recommending the use of *Hepanaze* in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis.

**Key words:** *Hepanaze*, hepatoprotector, hepatitis, carbonyl stress, quality of life. □

### Контактна інформація

Доценко Сергій Якович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішніх хвороб № 3

Тел. (61) 766-34-28. E-mail: vb3@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 14 жовтня 2015 р.