
Эффективность гепатотропного препарата Прогепар при лечении хронических заболеваний печени

Д.м.н., член-корр. РАМН, проф. И.В. МАЕВ, к.м.н., доц. Е.С. ВЬЮЧНОВА*

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

The effectiveness of the hepatotropic agent Prohepar and its application for the treatment of chronic liver diseases

I.V. MAEV, E.S. VYUCHNOVA

State budgetary educational institution of higher professional education «A.I. Evdokimov Moscow Medical Stomatological Institute», Russian Health Ministry

Рассмотрены основные патогенетические механизмы токсико-метаболических хронических болезней печени. Изложен механизм действия основных групп гепатотропных препаратов, показания к их назначению и более детально представлен новый комплексный препарат гепатопротекторного действия — Прогепар, оказывающий влияние на метаболические процессы в печени и обеспечивающий высокий клинический эффект при лечении пациентов с хроническими болезнями печени. Представлены данные открытого контролируемого нерандомизированного клинического исследования, целью которого являлась оценка эффективности и переносимости Прогепара у пациентов с повышенными уровнями аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы на фоне хронических болезней печени. В ходе исследования у пациентов, принимавших Прогепар, отмечалось более достоверное по сравнению с контрольной группой восстановление анализируемых показателей нарушения функции печени, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве патогенетического средства при комбинированной терапии хронических болезней печени.

Ключевые слова: хронические болезни печени, гепатопротекторы, Прогепар.

The present article is focused on the principal pathogenetic mechanisms underlying toxico-metabolic chronic liver diseases. The mechanisms of action of the main groups of hepatotropic preparations are considered in conjunction with the indications for their prescription with special reference to the new composite hepatoprotective agent Prohepar that influences the metabolic processes in the liver and produces the well-apparent clinical effect in the patients presenting with chronic hepatic pathology. The results of an open controlled non-randomized clinical study are presented. The objective of this study was to estimate the effectiveness and tolerability of Prohepar therapy in the patients exhibiting the enhanced levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the presence of a chronic liver disease. The patients treated with Prohepar experienced a more apparent restoration of the affected parameters of the liver function. This observation gives reason to recommend Prohepar for the inclusion into combined pathogenetic therapy of chronic hepatic pathology.

Key words: chronic liver diseases, hepatoprotectors, Prohepar.

Несмотря на достижения последних лет в области клинической фармакологии этиотропной терапии хронических болезней печени (ХБП), выбор тактики лечения для таких больных является трудной задачей. При невозможности (наличии противопоказаний, непереносимости лекарственных средств, отказе пациента) проведения этиотропного лечения или при недостаточной его эффективности, а также при отсутствии утвержденных стандартов/алгоритмов терапии ХБП сложность выбора необходимых по эффективности и доказательности лекарственных мероприятий значительно увеличивается. Однако на фоне улучшения качества диагностики ХБП, выделения самостоятельной нозологической формы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), повышения информированности врачей о важности наблюдения за маркерами поражения клеток печени в группах риска отмечается увеличение числа пациентов с патологией гепатобилиарной системы. Все эти моменты обуславливают актуальность проблемы

в выборе терапии ХБП и значимость патогенетической направленности в лечении.

Среди ХБП отдельного внимания заслуживают состояния, развивающиеся вследствие метаболической манифестации при алкогольной или лекарственной интоксикации, нарушениях жирового или углеводного обмена. По данным эпидемиологических наблюдений, метаболические заболевания печени имеют высокую распространенность и без коррекции обменных и воспалительных процессов в ткани печени являются причиной развития тяжелого фиброза — цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Сохраняет высокие показатели распространенность алкогольной болезни печени (АБП), на долю которой приходится до 24% случаев [2]. По официальным данным, в 2009 г. в России насчитывалось около 10 млн больных алкоголизмом [3]. НАЖБП встречается в популяции у 20—40% на-

*e-mail: es.vyuchnova@gmail.com

селения, среди них в 15—20% случаев при морфологическом исследовании выявляются признаки фиброза ткани печени II—IV степени [4, 5]. В России, по данным эпидемиологического исследования DIREG (2007 г.), НАЖБП выявлена у 27% пациентов, посещающих терапевта [6]. При этом НАСГ развивается у 2—4% больных НАЖБП [7]. На фоне бесконтрольного использования населением лекарственных препаратов и биологически активных добавок продолжается увеличение количества лиц с лекарственными поражениями печени, являющимися причиной развития гепатита у 40% лиц старше 40 лет [8]. Нет эпидемиологических данных, однако довольно часто на приеме у врачей встречаются пациенты с сочетанным поражением ткани печени.

Наиболее частым первичным клинико-морфологическим проявлением таких токсико-метаболических заболеваний печени является формирование жировой дистрофии печени (ЖДП) как отражение нарушения липидного обмена в ответ на экзогенное и/или эндогенное воздействие токсических продуктов. Формирование ЖДП при ожирении, особенно висцеральном, а также в результате токсического действия этанола приводит к тому, что в печени нарушается обмен липидов, что сопровождается увеличением содержания свободных жирных кислот, снижением скорости β -окисления последних в митохондриях, повышением продукции триглицеридов (ТГ), холестерина. По мере накопления жира печеночная клетка становится все более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям, теряя защитные свойства [9, 10]. Алкоголь и другие токсины, включая кишечную эндотоксемию, в реакциях окисления индуцируют избыточную продукцию и накопление в гепатоците свободных радикалов и других токсических метаболитов. ЖДП, по своему течению доброкачественный патологический процесс, при потенцировании воздействия провоцирующих факторов становится причиной развития воспалительно-дистрофических изменений гепатоцитов с формированием гепатита разной степени активности и фиброза печени, характерной клинической особенностью которых является бессимптомное течение.

В процессе активации окислительных реакций отмечается чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкины 6 и 8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации в портальных трактах и печеночных дольках. Так, при алкогольных поражениях печени наблюдаются расстройства метаболизма витаминов (снижение содержания витаминов группы В, жирорастворимых

витаминов), микроэлементов и увеличение перекисидации липидов, сопровождающееся накоплением продуктов ПОЛ и снижением синтеза глутатиона, что приводит к преобладанию процессов свободно-радикального окисления над активностью антиоксидантных систем. У пациентов с длительным и высоким по силе воздействием токсико-метаболическим процессом повышаются проницаемость кишечной стенки и выработка провоспалительных цитокинов, усиливаются проявления эндотоксемии [11, 12]. Оксидативный стресс, в свою очередь, активизирует транскрипционный фактор, или ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов. Гепатоциты с признаками стеатоза самостоятельно могут продуцировать также прооксиданты, что обусловлено активацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для β -окисления [10, 12]. Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез—фибролиз с активацией фиброгенеза [11]. Из этого следует, что продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины TNF- α , интерлейкин 6 служат активаторами стеллатных клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительно текущем процессе — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2].

При отсутствии так называемого самоизлечения от ЖДП, возможного только на фоне изменения образа жизни и питания, отмены или уменьшения силы воздействия повреждающего ткань печени внешнего и внутреннего агента, неизбежно происходят декомпенсация воспаления и нарушения функции гепатоцитов, диагностика которых возможна при полноценном первичном лабораторном и инструментальном (ультразвуковом) исследованиях. Только при создании полной программы с использованием комплекса лечебных мероприятий, непосредственно направленных на патологический агент, усиление защитных свойств элементов клеток печени и предотвращение прогрессирования механизмов повреждения, можно восстановить морфофункциональные показатели, характеризующие нормальную деятельность клеток печени.

Влияние на механизмы патогенеза возможно через препараты, обладающие гепатотропным действием, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению разных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к разным патогенным воздействиям [8, 13, 14]. При поиске в Medline общей характеристики этой группы мы не найдем, однако имеется достаточно информации по отдельным препаратам гепатопротекторов с указанием на их высокую клиническую эффективность, богатый опыт применения на международном фармацевтическом рынке и широкое использование в практической медицине. До настоящего времени нет утвержденной терминологии, классификации гепатопротекторов и алгоритма их выбора, в некоторых странах они нередко используются в качестве биологически активных добавок. Наиболее часто гепатопротекторы подразделяют на группы в зависимости от химической природы — растительного (флавоноиды расторопши пятнистой, экстракты из листьев артишока, дымянки лекарственной, корня солодки) и животного (гидролизат экстракта печени животных) происхождения, аминокислоты и их производные (метионин, аденозин, орнитин, аспарат и другие), витамины и витаминоподобные препараты, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), производные дезоксихолевой кислоты (урсо- и хенодезоксихолевая кислоты), синтетические средства (синтетический дисахарид лактозы, бетаин цитрат). Гепатотропные препараты в целом имеют единую направленность, оказывают прямое или опосредованное влияние на все патогенетические этапы повреждения печеночной ткани и приводят к сходным клиническим эффектам [13]. Имея разную природу происхождения, химический состав активного вещества, гепатопротекторы отличаются по механизмам действия, путям их метаболизма в организме и показаниям. Среди основных механизмов действия гепатотропных препаратов следует выделить цитопротекторный с мембраностабилизирующим действием, противовоспалительный с антиоксидантным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим действиями, детоксикационный и антиоксидантный, холеретический и холекинетирующий, антифибротический, нормализацию метаболических процессов в гепатоците.

На фармацевтическом рынке постоянно появляются новые препараты. Один из них — Прогепар, препарат с относительно новой историей происхождения активного вещества, полученного путем гидролиза экстракта печени крупного рогатого скота, первые мультицентровые клинические исследования которого проходили в Японии с 1987 г. Активное вещество этого препарата составлено из комплекса биологических веществ — 70 мг гидролизата печени молодых бычков (доза 1 таблетки Про-

гепара), 21,5 мг цистеина гидрохлорида (соответствует 16,57 мг L-цистеина), 100 мг холина гидрохлорида, 25 мг мио-инозитола и 1,5 мкг цианокобаламина. Гидролизат печени представлен пептидами, состоящими из незаменимых аминокислот, ЭФЛ, витаминов (А, В₁, В₅, В₆, С, D, Е) и микроэлементов (Са, Cu, Р, Fe, Cr, Se, Mn, Zn, Mo). Каждый из этих компонентов через специфические молекулярные механизмы способствует улучшению кровотока в печени, регенерации гепатоцитов и, соответственно, интенсификации репаративных способностей печеночной ткани и процессов I и II стадий детоксикации, что подтверждается результатами многоцентровых клинических исследований. В 1988 г. в 82 лечебных учреждениях Японии проведено многоцентровое исследование, включившее 1015 пациентов с ХЗП. Пациенты принимали Прогепар по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 12 нед. На 8-й неделе приема отмечались нормализация показателей аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ), уменьшение жалоб, отражающих нарушения органов пищеварения, улучшение общего состояния и гистологической картины ткани печени по данным биопсии. Зарегистрировано 23 случая побочных явлений (жалобы на тошноту, чувство распирания в желудке, неприятные ощущения в эпигастральной области, аллергические реакции в виде сыпи, головную боль) [14]. Имеющиеся данные по экспериментальной и клинической фармакологии препарата Прогепар и его компонентов также указывают на несомненный гепатопротекторный эффект. В эксперименте с моделями острого парацетамолового и хронического алкогольного отравления при гистологическом изучении образцов тканей печени, почек, миокарда показано, что препарат способствует уменьшению степени повреждения паренхиматозных элементов, регенерации паренхимы, улучшению кровообращения и нормализации функционального и структурного состояния печени [15, 16]. Активный гепатопротекторный эффект Прогепара на алкогольной модели поражения печени отразился в значимой нормализации уровней активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), билирубина и малонового диальдегида. В парацетамоловой модели острого отравления при приеме Прогепара наблюдалось значимое снижение уровня АСТ по сравнению с контрольной группой. При гистологическом изучении образцов тканей печени, почек, миокарда у испытуемых животных выявлены заметные морфологические отличия по степени повреждения паренхиматозных элементов и расстройства кровообращения. Обнаруженные различия в структуре печеночной ткани свидетельствовали о выраженном защитном действии препарата, что доказывает достоверно низкий уровень дистрофии и некроза гепатоцитов и более выраженные регенеративные изменения у

экспериментальных животных после приема гепатотоксических веществ (парацетамол, алкоголь) на фоне введения Прогепара [16—19].

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования, проведенного с участием 48 пациентов с АБП/алкогольным стеатогепатитом (АСГ), также свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Прогепар по сравнению с комплексной терапией. Отмечено улучшение клинической картины и показателей функционального состояния печени, что указывает на наличие комплексного воздействия Прогепара на организм пациента [19]. Комплексная терапия АСГ предусматривает использование многофункциональных гепатопротекторов, способствующих сохранению и восстановлению поврежденной алкоголем ткани печени. Терапевтическое воздействие препарата более эффективно, когда он сочетает гепатопротекторный, антифибротический и детоксикационный эффекты. Фармакологический дизайн Прогепара (стандартизированный экстракт печени, цианокобаламин, мио-инозитол, холин, цистеин) отвечает этим требованиям. Компоненты Прогепара оказывают комплексное воздействие на печеночный метаболизм, способствуя восстановлению гепатоцитов, уменьшению фиброза и, следовательно, улучшению белково-синтетической и детоксикационной функций печени. Прогепар содержит компоненты, обладающие прямым или опосредованным гепатотропными эффектами, нормализующими метаболизм, улучшающими процессы детоксикации ткани печени свойствами. Он также способствует [18, 19]:

1) улучшению показателей функционирования клеток печени (АСТ, АЛТ, билирубина), в частности, белково-синтетической функции (альбумин, тимоловая проба);

2) уменьшению системного воспаления (нормализации лейкоцитов и интерлейкина 6);

3) уменьшению выраженности клинических проявлений практически всех гиповитаминозов, прежде всего витаминов групп В₅, В₆, РР и А;

4) сокращению частоты расстройств пищеварения и улучшение всасывания;

5) уменьшению отечности, улучшению диуреза, сопровождающемуся улучшением биохимических показателей функции почек (снижение уровня белка и оксалатов в моче, креатинина и мочевины в крови; повышение уровня альбумина в крови).

Кроме того, дополнительные активные компоненты препарата обладают выраженными метаболическими эффектами.

Холин. Из холина синтезируется нейромедиатор-передатчик нервного импульса — ацетилхолин. Холин входит в состав фосфолипидов (лецитина, сфингомиелина), способствует транспорту и обмену жиров в комплексе с лецитином печени, участвует в синтезе метионина, поставляя метильные группы.

Регулирует уровень инсулина в организме, является гепатопротектором и липотропным средством.

Цистеин — серосодержащая аминокислота. Прием цистеина позволяет избежать повышения уровня гомоцистеина, которое может происходить при синтезе цистеина из метионина. Дотации цистеина или метионина улучшают интенсивность роста гепатоцитов и увеличивают уровни глутатиона, таурина, цинка и белка. Цистеин и N-ацетилцистеин оказывают гепатопротекторное воздействие при повреждениях печени, вызванных тетрахлорметаном. Цистеин защищает гепатоциты печени от отравления алкоголем, способствует удалению ацетальдегида — основного гепатотоксичного продукта окисления этанола. Цистеин — одна из 20 протеиногенных (т.е. использующихся для синтеза практически любого белка) аминокислот. В белках цистеин часто образует дисульфидные мостики, стабилизирующие структуру молекулы белка; цинк-, железо- и медьсвязывающие участки в белках часто содержат цистеин. Цистеин — сильный антиоксидант, так как тиольная группа (SH-группа) аминокислоты легко окисляется. Из цистеина, глицина и глутамовой кислоты синтезируется глутатион — один из основных антиоксидантов организма. SH-группы цистеина блокируют вредное воздействие ртути.

Цианкобаламин играет существенную роль в процессах кроветворения, образования эпителиальных клеток и миелина, роста и регенерации тканей, жирового обмена в печени, способствует снижению гомоцистеина в организме.

Мио-инозитол — инозитол (цикло-1,2,3,4,5,6-гексанол) — многоатомный спирт. Инозитол существует в 9 стереоизомерных формах, из которых наиболее известен мио-инозитол (цис-1,2,3,5-транс-4,6-циклогексанол). Наиболее часто мио-инозитол встречается в отрубях, орехах, бобовых и фруктах (особенно дынях и апельсинах). Также он известен как витамин В₈.

Фолаты. В одной таблетке препарата содержится около 20 мкг тетрагидрофолата — эндогенной биологически активной формы фолатов. Суточная потребность в фолатах составляет 400 мкг/сут. Рекомендуемая производителем ежедневная доза препарата Прогепар содержит приблизительно 132 мкг фолатов, что составляет 1/3 от рекомендуемой суточной дозы.

Хром. В организме человека содержится 4—7 мг хрома, наибольшее количество — в печени. При дефиците хрома повышается уровень инсулина в крови, что приводит к развитию гипергликемии. Хром увеличивает стабильность фактора индуцированного гипоксией (HIF1A). В одной таблетке Прогепара содержится приблизительно 4,2 мкг хрома (суточная доза — 25,2 мкг), что достаточно для физиологической потребности в хrome — 35—50 мкг/сут.

Молибден. Молибден — кофактор ксантин-дегидрогеназы. В организме человека содержится око-

ло 1 мг ультрамикрорезиона молибдена, большая часть — в печени. Ксантин-дегидрогеназа способствует выведению из организма мочевой кислоты, избыток которой повреждает печень, мозг и другие органы. Повышение уровня мочевой кислоты — фактор риска жировой инфильтрации печени. Прогепар содержит в одной дозе 0,6 мкг молибдена; суточная потребность в этом микроэлементе — 40—100 мкг.

Медь. В организме человека содержится 70—100 мг меди, в печени — 21—30 мг. В качестве кофактора медь входит в состав более 20 ферментов, задействованных в окислительно-восстановительных реакциях, поддержке состояния соединительной ткани, синтезе нейротрансмиттеров и др. Медь входит в состав антиоксидантных ферментов Cu-/Zn-супероксиддисмутаза, что имеет значение для защиты гепатоцитов от окислительного стресса, который провоцирует формирование стеатогепатита разного генеза. В 1 таблетке Прогепара содержится 0,1 мкг меди.

Селен. В организме человека содержится 10—20 мг селена. Его биологические эффекты проявляются через аминокислоты Se-цистеин и Se-метионин, которые формируют активные центры ферментов. Селен необходим для синтеза глутатионпероксидазы — ферментов антиоксидантной защиты организма. Селен обладает отчетливым гепатопротекторным эффектом. Препарат Прогепар содержит около 1 мкг биологического селена, и его суточная потребность составляет 35—70 мкг.

Пептиды — органические вещества, состоящие из остатков аминокислот, соединенных пептидной связью ($-NH_2$ и $-COOH$). Способствуют восстановлению функций печени, выживанию и росту гепатоцитов, имитированию эффектов факторов репарации гепатоцитов (подобно стволовым клеткам).

Проведено открытое контролируемое нерандомизированное клиническое исследование, цель которого заключалась в оценке клинической эффективности и переносимости комплексного метаболического гепатотропного препарата Прогепар у пациентов с повышенными уровнями АСТ, АЛТ на фоне доказанных метаболических ХБП.

Материалы и методы

В исследование были включены 58 пациентов: 35 (60,3%) женщин, 23 (39,7%) мужчины, среди которых с НАЖБП/НАСГ — 28 (48,3%) человек, с лекарственным поражением печени — 12 (20,7%), с АБП/АСГ — 9 (15,5%), с ХБП неустановленной причины — 9 (15,5%). Средний возраст пациентов составил $51,5 \pm 22,4$ года. Диагноз ХБП метаболического характера устанавливался на основании исключения у пациентов данных о наличии вирусной инфекции при отрицательных серологических маркерах вирусов гепатитов А, В, С, D, E и других гепатотропных вирусов, при отсутствии указаний на

аутоиммунные, наследственные и генетически детерминированные поражения печени, при наличии длительного и необъяснимого повышения активности АСТ и АЛТ сыворотки крови у лиц старше 45 лет на фоне метаболических нарушений — абдоминального ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), инсулинрезистентности и/или дислипидемии [20], по данным анамнеза о наличии злоупотребления алкоголем в дозе, превышающей 40 мл чистого этанола или использования лекарственных препаратов с гепатотоксичным эффектом в последние 3 мес. Также критериями включения в исследование были возраст от 18 до 75 лет, индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², по данным результатов биохимического исследования сыворотки крови положительные тесты на токсико-метаболические поражения печени, нарушения липидного и углеводного обмена: повышение уровня активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), ферритина и билирубина, а также триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови более 2,0 ммоль/л и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) до уровня менее 1,0 ммоль/л, наличие маркеров нарушения толерантности к глюкозе или СД2, повышение уровня мочевой кислоты. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии печени, имелись признаки ЖДП [21, 22]. Важным критерием включения в исследование было отсутствие по данным анамнеза поливалентной аллергии на лекарственные препараты, особенно к компонентам (витаминам), входящим в состав препарата Прогепар, заболеваний кожи и тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем, требующей постоянного приема более двух лекарственных средств.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов, которые получали немедикаментозную терапию, включающую отмену токсического вещества (алкоголя или лекарственного средства), гипокалорийную диету, режим и физические упражнения длительностью более 20 мин в сутки. Медикаментозная терапия включала препараты, которые пациенты принимали постоянно по поводу СД2, гиперлипидемии и/или артериальной гипертензии, всем назначался препарат Прогепар внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки. Пациенты 2-й (контрольной) группы (29 человек) также получали данную терапию, кроме препарата Прогепар. Наблюдение осуществлялось в течение 90 сут. Контрольные исследования проводились на 30, 60 и 90-е сутки лечения.

Для определения эффективности терапии оценивали динамику клинических симптомов (астеновегетативных, диспепсических, тяжести в правом подреберье) по балльной системе, ИМТ, биохимические показатели сыворотки крови (изменение маркеров цитолиза — АСТ, АЛТ, холестаза — ГГТП,

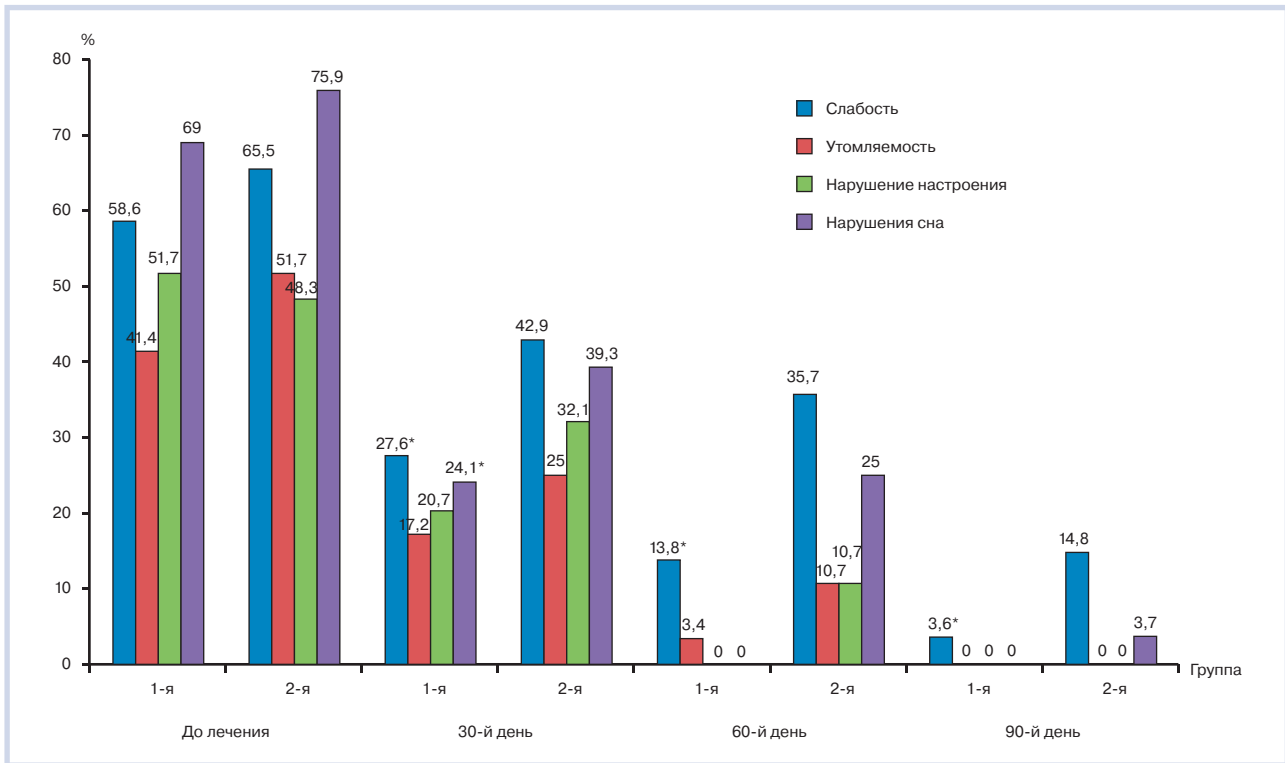


Рис. 1. Динамика клинических астеноневротических симптомов на фоне лечения препаратом Прогепар.

* — $p < 0,001$ по сравнению со 2-й группой (лечение без препарата Прогепар).

билирубин, липидного — ТГ, холестерин и углеводного — глюкоза спектра, уровень мочевой кислоты), ультразвуковые параметры (размер печени, эхогенность ее ткани), наличие побочных реакций (вид, степень и частота).

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 55 (94,8%) пациентов: 28 больных из 1-й группы и 27 из 2-й. Все выбывшие пациенты не имели значимых причин (побочных эффектов или неэффективности проводимой терапии) для исключения: были исключены из исследования из-за неявки на контрольный осмотр. Астеновегетативные симптомы, проявляющиеся жалобами на слабость, быструю утомляемость, нарушение настроения и сна, до лечения наблюдались у всех пациентов и значимой разницы между группами выявлено не было (рис. 1): слабость отмечали 36 (62,1%) больных, утомляемость — 27 (46,6%), нарушение настроения — 29 (50,0%), сна — 42 (72,4%). На фоне 3-месячного наблюдения и лечения улучшение самочувствия отметили 50 (90,9%) больных обеих групп: в 1-й группе — 27 (96,4%) пациентов, во 2-й — 23 (85,2%). На 30-е сутки приема препарата у большего числа пациентов 1-й группы были купированы слабость, нарушения сна и настроения, что свидетельствует о более быстром купировании симптомов астении и восстановлении качества жизни. На 60-е сутки лечения на фоне терапии гепатотроп-

ным препаратом Прогепар по сравнению с контрольной группой (лечение без применения препарата Прогепар) были достоверно ($p < 0,01$) купированы проявления слабости, утомляемости, а также отмечалось улучшение настроения и сна (см. рис. 1).

Симптомы диспепсии (нарушение аппетита, отрыжка, тяжесть в эпигастрии, вздутие живота) до лечения отмечали практически все пациенты (52 человека, 89,7%), включенные в исследование, 32 (55,2%) пациента предъявляли жалобы на тяжесть в правом подреберье (рис. 2). При осмотре признаки ожирения (ИМТ более 25 кг/м²) выявлены в 34 (58,6%) случаях. ИМТ у участников исследования до лечения в среднем составлял $37,3 \pm 3,1$ кг/м². Желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек отмечалась у 15 (25,9%) больных, тремор кистей рук — у 9 (15,5%), увеличение размеров печени при пальпации/перкуссии — у 41 (70,7%) пациента. При межгрупповом сравнении клинических показателей до лечения достоверной разницы не отмечалось. На фоне терапии с использованием Прогепара купирование симптомов диспепсии и восстановление показателей объективного осмотра происходили быстрее (рис. 2). На 30-е сутки лечения диспепсические расстройства и тяжесть в правом подреберье не отмечали 10 (35,7%) и 5 (33,3%) пациентов 1-й группы соответственно, в то время как в контрольной группе таких пациентов было 5 (20,8%) и 4 (23,5%) соответственно ($p < 0,05$). Такая же достоверность отличий отмечена при оценке динамики

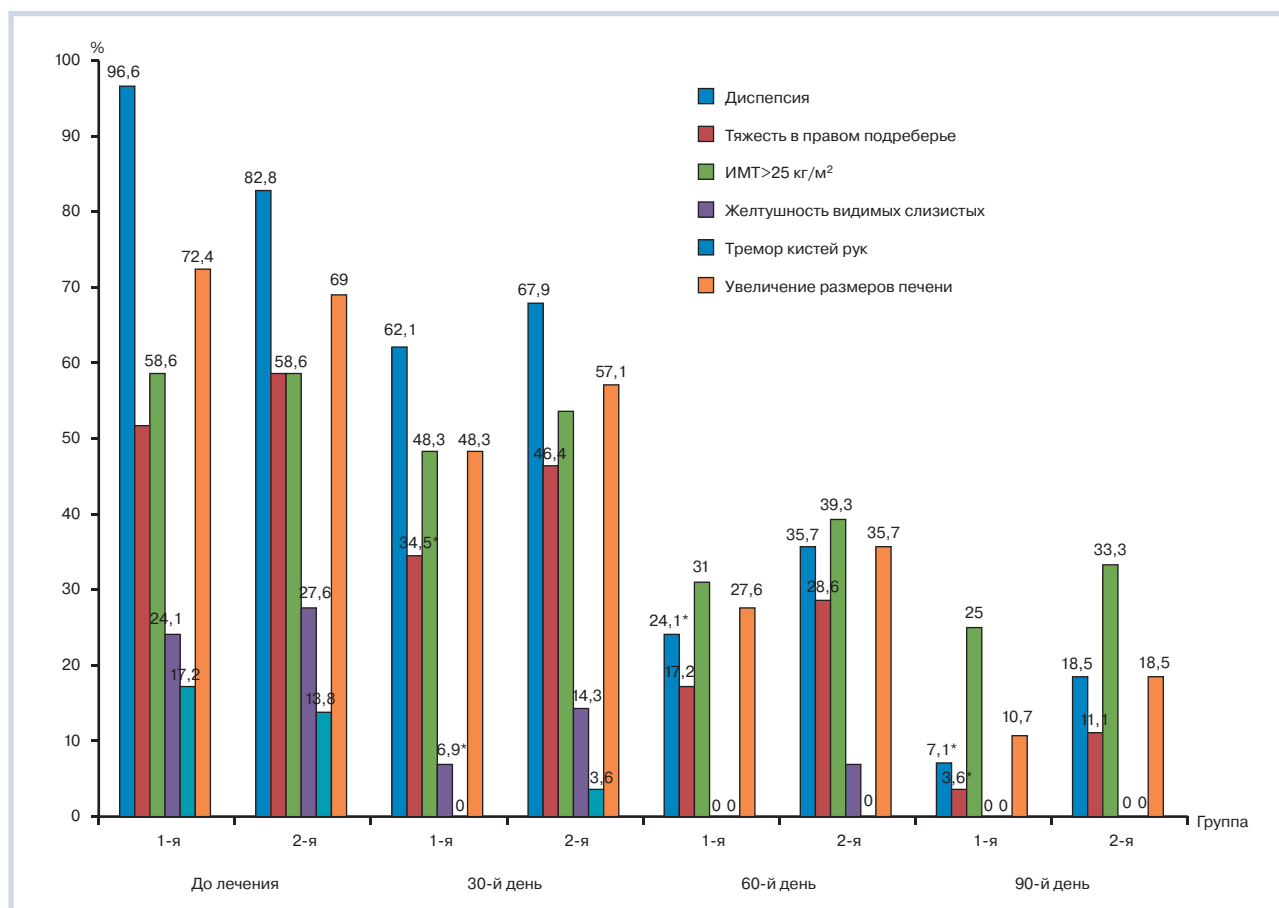


Рис. 2. Динамика симптомов диспепсии и данных осмотра на фоне лечения препаратом Прогепар.

* — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой (лечение без препарата Прогепар).

показателей внешнего осмотра, таких как желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тремор кистей рук (наиболее эффективным был последний показатель; рис. 2). Через 3 мес терапии масса тела уменьшилась на 3—5 кг практически у всех пациентов ($p < 0,01$). В целом восстановление ИМТ до уровня менее 25 кг/м² из 34 больных отметили 16 (47,1%). При сравнении средних показателей ИМТ пациентов основной ($27,2 \pm 0,78$ кг/м²) и контрольной ($29,6 \pm 0,95$ кг/м²) групп установлено достоверное отличие ($p < 0,05$) в пользу терапии с использованием Прогепара.

Исходно по биохимическим показателям сыворотки крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, ферритин, ТГ, холестерин ЛПВП, общий холестерин, мочевая кислота и глюкоза) различий между группами не было (таблица). На 60-е сутки терапии у пациентов 1-й группы было отмечено достоверное улучшение по ряду показателей: АЛТ — $35,8 \pm 3,2$ ЕД/л, АСТ — $27,9 \pm 2,7$ ЕД/л, ГГТП — $43,8 \pm 2,0$ ЕД/л. В контрольной группе значения аналогичных показателей были выше и не достигали нормы ($p < 0,01$; таблица). Через 3 мес лечения практически у всех пациентов отмечалась нормализация данных биохимических показателей.

При УЗИ гепатобилиарной системы у больных обеих групп выявлены диффузные изменения печени, характерные для ЖДП, гепатомегалия разной степени выраженности и признаки гипофункции желчного пузыря с холестерозом его стенок. Достоверно значимые различия по группам получены только в отношении гепатомегалии, которая до лечения наблюдалась у всех обследуемых и в среднем в 1-й (основной) группе составила $209,2 \pm 27,8$ мм, во 2-й (контрольной) — $211,6 \pm 29,2$ мм. На 90-е сутки терапии размеры печени уменьшились у 24 (82,8%) пациентов основной группы до $156,9 \pm 4,3$ мм, а у 20 (71,4%) больных контрольной — до $175 \pm 5,6$ мм ($p < 0,05$).

В ходе нашего исследования у 3 (10,3%) пациентов, получавших Прогепар, в первые 2 нед приема препарата были отмечены явления диспепсии, которых не было до лечения (горечь по рту, изжога, тяжесть в эпигастрии, головная боль). Через 2—3 нед лечения эти явления исчезли, и отмены препарата не потребовалось. Пациенты 2-й группы также периодически отмечали возникновение симптомов, входящих в критерии оценки побочных эффектов, что, по-видимому, было связано с изменением диетических рекомендаций и усилением физической нагрузки. В ходе исследования и в дальнейшем при

Динамика биохимических показателей на фоне лечения препаратом Прогепар

Показатель	Норма	До лечения		Через 30 сут		Через 60 сут	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
АЛТ, ЕД/л	До 40	192,1±10,5	189,4±11,3	102,7±9,4	98,5±7,3	35,8±3,2	49,7±3,6**
АСТ, ЕД/л	До 40	178,6±12,6	183,0±11,9	94,9±8,3	109,7±8,9	27,9±2,7	40,7±3,6**
ГГТП, ЕД/л	5—50	199,3±13,8	192,1±12,7	98,9±4,2	106,4±4,8	43,8±2,0	55,2±2,7**
ЩФ, ЕД/л	До 270	328,6±12,9	333,2±11,7	293,1±10,2	286,8±9,9	177,2±12,6	220±11,5*
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4—20,1	28,4±2,3	26,4±3,1	21,3±1,5	22,5±1,8	17,8±1,2	18,3±0,8
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,7—2,0	0,5±0,02	0,6±0,05	1,1±0,07	0,9±0,08	1,9±0,06	1,8±0,06
ТГ, ммоль/л	До 2,0	4,3±0,6	5,1±0,9	2,7±0,5	3,0±0,8	1,9±0,02	2,2±0,12*
Общий холестерин, ммоль/л	До 6,0	16,4±2,9	16,1±2,7	8,5±0,8	8,9±1,2	6,8±0,8	7,2±0,6
Глюкоза, ммоль/л	До 6,1	8,7±1,2	9,3±1,5	7,2±0,9	7,8±0,7	6,0±0,10	6,9±0,34*
Мочевая кислота, мкмоль/л	210—420	532,2±32,3	498,5±37,1	496,5±32,7	457,2±31,8	373,2±24,1	442±21,6*

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой (препарат Прогепар).

назначении Прогепара пациенты отметили хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций, требующих отмены данного препарата.

Заключение

Таким образом, использование метаболического препарата Прогепар при лечении больных с повышением активности цитолитических маркеров АСТ, АЛТ на фоне доказанных метаболических ХБП имеет положительную клиническую эффективность: способствует улучшению самочувствия пациента, восстановлению размеров печени, нормализации биохимических показателей сыворотки крови (осо-

бенно АСТ, АЛТ), не вызывает значимых нежелательных реакций, предотвращает прогрессирование болезни. Это позволяет рекомендовать данный препарат в качестве патогенетического средства в комбинированной терапии ХБП. Более быстрые положительная динамика, регресс выраженности клинических проявлений и стабилизация лабораторно-инструментальных показателей, отмеченные у пациентов 1-й группы, отражают нормализацию метаболических процессов, активацию противовоспалительных, противифибротических и детоксицирующих механизмов, на фоне которых у пациентов отмечали редукцию проявлений печеночной энцефалопатии и улучшение показателей качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М: ООО «Издательский Дом «М-Вести» 2005.
2. Scaglioni F, Ciccia S, Marino M, Bedogni G, Bellentani S. ASH and NASH. Dig Dis 2011; 29 (2): 202—210.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Под ред. А.В. Калинин и А.И. Хазанова. М.: Миклош. 2009; 602.
4. Jain A.K., Namdeo A., Jain S., Sircar S., Joshi G.G. Is postprandial insulin a useful screening tool for insulin resistance: and its comparison with HOMA in patients with NAFLD. EASL. J Hepatol 2010; 52: S145.
5. Lobello S., Floreani A., Bressan A., Petridis I., Rizzotto E., Rosa Di Andrea O., Testa R., Marra M., Salmaso L., Chiaramonte M. High-fat diet and the risk for NAFLD: a population based-study. J Hepatol 2009; 50: S365.
6. Ивашкин В.Т., Цуканов В.В. Эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903.2007.
7. Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А., Зиновьева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах. Учебное пособие. СПб. Изд.: СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011; 56.
8. Бурков С.Г., Егорова Н.В., Аронова О.В., Годунова С.А., Кикта С.В., Леонова В.И., Чузунникова Л.И. Применение препарата Прогепар в клинической практике. РМЖ 2001; 31: 12—15.
9. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 273—281.
10. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2000; 343 (20): 1467—1476.
11. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. Тер архив 2007; 8: 88—92.
12. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. J Hepatol 2003; 38: 681—687.
13. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. М: 4ТЕ Арт 2011; 28.
14. Грацианская А.Н. Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар. Фарматека 2010; 2: 53—57.
15. Тогузов Р.Т., Громова О.А., Торшин И.Ю. Содержание фолатов и липоевой кислоты в гепатопротекторе Прогепар. Фарматека 2010; 11: 77—88.
16. Баяши А.О., Акиома Х., Тацаки Х. Воздействие гидролизата печени на циркуляцию крови при хронических заболеваниях печени. Архив миттель Форшунг 1972; 22: 578—580.
17. Fujisawa K., Suzuki H., Yamamoto S., Hirayama C., Shikata T., Sanbe R. Therapeutic effects of liver hydrolyzate Prohepar in chronic hepatitis — A double-blind controlled study. Asian Med J 26 (8):497—526.
18. Демидов В.И., Назаренко О.А., Егорова Е.Ю. и др. Исследование эффективности Прогепара при экспериментальном повреждении печени алкоголем и парацетамолом: биохимия и гистология. Фарматека 2011; 2: 45—49.
19. Егорова Е.Ю., Юргель И.С., Назаренко О.А., Философова М.С., Альпер И.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В., Гришина Т.Р., Громова О.А. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности препарата Прогепар у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом. РМЖ 2011; 19 (12): 98—102.
20. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., Searle J., Halliday J.W., Powell L.W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990; 11 (1): 74—80.
21. Lonardo A., Bellini M., Tondelli E., Frazzoni M., Grisendi A., Pulvirenti M., Casa G.D. Nonalcoholic steatohepatitis and the «bright liver syndrome»: should a recently expanded clinical entity be further expanded? Am J Gastroenterol 1995; 90 (11): 2072—2074.
22. Loria P., Lonardo A., Carulli L., Verrone A.M., Ricchi M., Lombardini S., Rudilosso A., Ballestri S., Carulli N. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (Suppl 2): 31—36.