

Хронические заболевания печени: опыт применения препарата Гепабене

Р.С.Осканова, Л.Ю.Ильченко, И.Г.Федоров

Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва

Хронические заболевания печени (ХЗП) чрезвычайно широко распространены и представляют серьезную проблему для здравоохранения. За последние 20 лет во всем мире прослеживается отчетливая тенденция к росту числа заболеваний печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн человек, страдающих той или иной печеночной патологией. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции.

Этиология. Причин, вызывающих заболевания печени, очень много. Миллионы людей инфицированы вирусами гепатита В и С, и наблюдается рост заболеваемости вирусными гепатитами из-за распространенности наркомании, несоблюдения правил гигиены, недостатка информации о путях заражения и мерах защиты. К сожалению, отмечается возрастание употребления алкоголя и других токсических веществ, что представляет вторую по значимости причину развития хронических поражений печени.

Основные группы. Среди множества ХЗП можно выделить основные группы:

- Хронические вирусные заболевания печени.
- Аутоиммунные заболевания печени.
- Метаболические заболевания печени.
- Токсические поражения печени (алкоголем, тяжелыми металлами, анилиновыми красителями и др.).
- Лекарственные поражения.
- Объемные образования печени.
- Гельминтозы.

Диагностика



В настоящее время в связи с внедрением в клиническую практику ряда современных методов исследований, включая вирусологические и генетические, заметно уменьшилось количество гепатитов и циррозов печени с неизвестной этиологией. Так, разработаны методы серологической диагностики вирусов гепатита А, В, С, Д, Е и др., включая фазу их репликации, идентифицированы гены болезней Вильсона–Коновалова, гемохроматоза, α_1 -антитрипсиновой недостаточности, а также маркеры фибрирования и онкогенеза, что существенно повысило этиологическую диагностику болезней печени. В табл. 1 представлены лабораторные методы диагностики некоторых ХЗП.

Определенная роль в оценке функционального состояния печени принадлежит биохимическим тестам. Они используются как с диагностической целью, так и для контроля за эффективностью лечения ХЗП. Количество функциональных проб печени достаточно велико, и спектр их непрерывно расширяется. Однако в повседневной врачебной практике используется ряд традиционных и доступных тестов, отражающих наличие активности процесса,

холестаза, состояния синтетической функции гепатоцитов и вовлечение в патогенез гепатита иммунных и аутоиммунных реакций. В табл. 2 представлены основные лабораторные показатели и их значение в диагностике ХЗП.

При всем многообразии методов диагностики ХЗП общепризнано, что до настоящего времени наиболее объективным остается гистологическое исследование, нередко позволяющее установить:

- диагноз (с помощью гистологических маркеров того или иного заболевания);
- активность процесса в печени (с помощью индекса гистологической активности);
- степень хронизации процесса в печени (с помощью индекса степени фиброза);
- эффективность терапии (количественная оценка изменений возможна с помощью индекса гистологической активности и индекса степени фиброза);
- прогноз.

Патогенетические механизмы

Среди механизмов, приводящих к дистрофии или гибели печеночных клеток, выделяют: повреждения плазматической мембраны и цитоскелета гепатоцитов, нарушения функций митохондрий и внутриклеточного ионного гомеостаза, активацию ферментов (протеиназ, нуклеаз, фосфолипаз и др.), дисбаланс прооксидантных и антиоксидантных факторов. Механизмы повреждения печени многообразны и взаимосвязаны между собой. Несмотря на многообразие патогенетических механизмов повреждения, отмечены однонаправленные изменения, характеризующиеся развитием воспаления, нередко стеатозом и фиброзом печени разной степени выраженности. В табл. 3 представлены основные патогенетические механизмы ХЗП.

Общие принципы терапии



Независимо от характера патогенетических механизмов, приведших к развитию ХЗП, выделяют общие (базисные) принципы лечения:

- щадящий режим;
- диета «по переносимости»;
- исключение приема алкоголя и психоактивных препаратов;
- устранение факторов, провоцирующих обострение ХЗП (инсоляция, физиотерапевтические процедуры, введение вакцин, сывороток, лечение инфекций);
- обоснованность назначения лекарственных препаратов (с целью исключения полипрагмазии);
- своевременное выявление осложнений ХЗП;
- терапия сопутствующих патологий;
- диспансерное наблюдение.

Возможности этиотропной терапии разной патологии печени весьма ограничены. Так, непосредственно на при-

чину заболевания воздействуют противовирусные препараты, ставшие новой ступенью в лечении вирусных гепатитов. Однако полный курс их недоступен большей части инфицированных ввиду своей дороговизны и имеет широкий спектр противопоказаний и побочных реакций. С другой стороны, было показано, что даже избавление больного от вируса не означает полного излечения: сохраняется фиброз, дистрофия клеток. То же относится и к заболеваниям печени токсического генеза, в том числе к лекарственным поражениям печени и алкогольной болезни печени. Поэтому роль вспомогательной патогенетической терапии гепатитов разной этиологии, в том числе вирусных, остается по-прежнему весьма значительной.

Гепатопротекторы

Известно до 1 тыс. препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам, которые обладают отдельными свойствами патогенетической направленности. Среди них выделяют так называемые гепатопротекторы – вещества, препятствующие повреждающему воздействию экзогенных или эндогенных факторов на печень, усиливающие ее функцию и способствующие репаративным процессам в гепатоцитах. Однако, несмотря на широкий ассортимент лекарственных средств, ни один из существующих препаратов не может соответствовать критериям «идеального» протектора, которые были сформулированы R.Preisig:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;

Таблица 1. Лабораторные методы диагностики ХЗП

Диагноз	Методы диагностики	
	обязательные	дополнительные
ХВГ-В репликация	АЛТ, АСТ ↑ или N; HBsAg+; анти-HBcог+	ДНК HBV+; вирусная нагрузка; HBeAg+ («дикий» штамм HBV); HBeAg- («мутантный» штамм HBV)
ХВГ-В нерепликативная фаза	АЛТ, АСТ N; HBsAg+	ДНК HBV-
ХВГ-D	АЛТ, АСТ ↑; HBsAg+; анти-HDV+	РНК HDV+; генотип; вирусная нагрузка
ХВГ-С	АЛТ, АСТ ↑; анти-HCV+	РНК HCV+
Токсическое поражение печени	АЛТ, АСТ, ГГТП ↑; HBsAg-; анти-HCV-	ЩФ, γ-глобулины
Аутоиммунный гепатит	АЛТ, АСТ ↑; γ-глобулины ↑↑; HBsAg-; анти-HCV-	Аутоантитела: ANA, SMA, LKM, SLA, LMA
Болезнь Вильсона–Коновалова	Церулоплазмин ↓; медь в моче ↓; HBsAg-; анти-HCV-;	Генетическое исследование
Гемахроматоз	Сывороточное железо ↑; сахар крови ↑ или N	Ферритин ↑; генетическое исследование
Холестатические заболевания печени	ЩФ ↑; ГГТП ↑; билирубин ↑	АМА+

Примечание. ХВГ – хронический вирусный гепатит, АМА – антимитохондриальные антитела; здесь и далее в табл. 2: ↑ – повышение уровня, ↓ – понижение уровня, N – нормальный уровень.

Таблица 2. Клиническое значение лабораторных показателей в диагностике ХЗП

Показатель	Уровень в крови	Клиническое значение
Билирубин общий/прямой	↑	Некроз гепатоцитов, холестаз
АЛТ, АСТ	↑	Некроз гепатоцитов
АЛТ, АСТ	N	Отсутствие некрозов гепатоцитов или низкая активность процесса
ЩФ, ГГТП, холестерин	↑	Холестаз на уровне внутри- или внепеченочных протоков
ЩФ, ГГТП, холестерин	↑ или N	Холестаз в сочетании с паренхиматозным поражением печени
ГГТП	↑	Токсическое поражение печени
Альбумин, ПТИ	↓	Гепатоцеллюлярная недостаточность
γ-Глобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
Сывороточное железо, ферритин	↑	Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз)

Примечание. ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза, ПТИ – протромбиновый индекс.

Таблица 3. Основные патогенетические механизмы ХЗП

Заболевание	Патогенетический механизм
Вирусные поражения печени	Иммунный цитолиз, прямой цитотоксический эффект вируса
Аутоиммунные поражения печени	Иммуноопосредованный некроз гепатоцитов или холангиоцитов
Алкогольные и лекарственные поражения печени	Блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеинов, фосфолипидов; усиление ПОЛ; блокада ферментов, участвующих в процессах детоксикации
Болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз	Усиление ПОЛ; активация фиброгенеза
Цирроз печени	Соответствует этиологическому фактору; активация фиброгенеза; дефицит ферментов микросомального окисления




РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ГЕПАБЕНЕ
Взрослым препарат назначают в среднем по 1 капсуле 3 раза в сутки. При *ночном болевом синдроме* рекомендуют дополнительно принимать еще 1 капсулу перед сном. При необходимости возможно увеличение суточной дозы до 6 капсул (максимальная суточная доза) в 3–4 приема. Капсулы **Гепабене** следует принимать во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- естественная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Как было сказано, универсальным звеном патогенеза клеточной патологии в настоящее время считается активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) вне- и внутриклеточных мембран. Причем данный процесс может быть первичным, и в этом случае его генез связан с агрессией свободных радикалов; либо вторичным – в роли этиологического фактора будут выступать прямые гепатотоксины, вирусы, метаболические нарушения, ишемия и т.д.

Большинство применяемых в настоящее время истинных гепатопротекторных средств имеет в своем механизме действия антиоксидантный и мембранопротекторный компонент, причем именно на него исследователи делают акцент, объясняя активность многих синтетических гепатопротекторов, эссенциальных фосфолипидов, препаратов, содержащих флавоноиды растений. Поэтому способность влиять на процессы ПОЛ мембран гепатоцитов является важным условием эффективности новых соединений с потенциальной гепатопротекторной активностью.

В связи со сказанным, внимания заслуживает комбинированный препарат растительного происхождения Гепабене, представляющий собой сочетание натуральных активных растительных компонентов: экстракта плодов расторопши пятнистой (*fructus Silybi mariani*) со стандартизированным количеством флавоноидов (50 мг силимарина, из них не менее 22 мг – силибинин) и экстракта дымянки аптечной (*Fumaria officinalis*), содержащего не менее 4,13 мг алкалоидов дымянки аптечной в пересчете на протопин.

Растение расторопша пятнистая (другое ее название – чертополох молочный) принадлежит к семейству астровых. У людей, которые так назвали это растение, белые полоски на его листьях ассоциировались с молоком святой Девы Марии). Родиной этого растения является Западная и Центральная Европа. В Шотландии это растение – символ страны.

Основным действующим компонентом расторопши пятнистой считают редкое биологически активное вещество – силимарин, который обладает широким спектром эффектов:

- протективный;
- мембраностабилизирующий;

- антиоксидантный;
- антифибротический;
- противовоспалительный.

Протективное действие силимарина обусловлено его взаимодействием с транспортными белками мембраны гепатоцита и таким образом – предотвращением попадания токсических веществ внутрь клетки. Силимарин может проникать внутрь клеточного ядра, взаимодействовать с полимеразой РНК, приводя к увеличению количества рибосом и повышенному синтезу структурных функциональных белков. Он стимулирует синтез белка, способствует регенерации гепатоцитов, улучшая тем самым функцию печени при ее острых и хронических заболеваниях и функциональных расстройствах билиарного тракта.

Антиоксидантный эффект обусловлен взаимодействием силимарина со свободными радикалами в печени и превращением их в менее окислительные соединения, что приводит к уменьшению интенсивности процессов ПОЛ и торможению дальнейшего разрушения клеточных структур. Силимарин, взаимодействуя с компонентами клеточной мембраны гепатоцита, предотвращает изменения ее липидного слоя, улучшает метаболизм липопротеинов, нормализует их содержание в плазме крови, угнетает синтез холестерина в печени и ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности. Наряду с этим, силимарин усиливает процессы детоксикации, стабилизирует запасы глутатиона (одного из ведущих антиоксидантов), концентрация которого может снижаться при воздействии токсических веществ (в том числе и алкоголя). При участии глутатиона осуществляется переход жирорастворимых токсинов в водорастворимые, что способствует их ускоренному выведению через почки. Более 80% препарата выделяется с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов. Под влиянием кишечной микрофлоры значительная часть силимарина (до 40%) реабсорбируется, участвуя в энтерогепатической циркуляции.

Антифибротическое действие силимарина связано с ингибированием нуклеинового фактора κВ (NF-κB), протеинкиназы, замедлением активации звездчатых ретикулоцитов, а также снижением коллагенообразования.

Противовоспалительная активность препарата обусловлена ингибированием синтеза лейкотриенов и прерыванием 5-липоксигеназного пути воспаления. Показана выраженная ингибиторная активность в отношении лейкотриена В4 (LTB4), NF-κB в эксперименте на культуре купферовских клеток.

Второй растительный компонент Гепабене – экстракт дымянки аптечной – содержит алкалоид протопин, оказывающий следующие эффекты:

- спазмолитический;
- холеретический;
- холекинетический;
- антилитолитический.

Применение дымянки аптечной приводит к нормализации как ослабленного, так и усиленного холереза, стабилизации дебита секретируемой желчи. Препарат, обладая спазмолитическим эффектом, снижает тонус сфинктера Одди, предупреждает развитие конкрементов в протоковой системе, регулирует процессы желчевыделения, облегчая поступление желчи в кишечник. Кроме того, благодаря механизму обратной связи фумария, снижает всасывание холестерина в кишечнике, его секрецию в желчь и синтез в печени, что уменьшает литогенность желчи и нормализует ее биохимический состав. Фумария опосредованно стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы,

улучшает пищеварительные процессы, восстанавливает микробиоценоз кишечника.

Исследования



Указанные механизмы действия на гепатодит (мембраностабилизирующее, анаболическое и антиоксидантное) определяют терапевтическое значение препарата Гепабене при лечении диффузных заболеваний печени. В многочисленных клинических исследованиях, посвященных изучению действия Гепабене, показана его эффективность в терапии больных хроническими гепатитами и циррозами разной этиологии.

В соответствии с полученными данными доля алкогольной жировой дистрофии, алкогольного гепатита и цирроза печени среди всех токсических гепатитов составляет 60–70%. Проведенные в нашей стране исследования показали, что применение Гепабене при данной патологии способствует улучшению состояния пациентов: в течение 2–3 нед терапии происходит нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ); быстрее, чем при использовании плацебо, нормализуется активность аспаргатаминотрансферазы (АСТ), снижается уровень билирубина в сыворотке крови. В соответствии с динамикой биохимических показателей отмечается позитивная динамика субъективной симптоматики: через 1–2 нед лечения существенно уменьшается выраженность астеновегетативного и диспептического синдромов.

Определенный интерес представляют исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности Гепабене у больных хроническими гепатитами алкогольной, вирусной этиологии и у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (Е.В.Винницкая, 2004). Применение Гепабене у больных алкогольным стеатогепатитом в течение 4 нед сопровождалось снижением показателей клинико-биохимической активности заболевания. Получена нормализация содержания билирубина у больных неалкогольным стеатогепатитом, наметилось отчетливое снижение активности уровня аминотрансфераз при ХВГ.

Гепабене также используют при лечении хронических гепатитов токсической этиологии, жировой дистрофии печени в сочетании с хроническими заболеваниями желчного пузыря (И.И.Дегтярева, Г.В.Оседло и соавт., 2001). Авторы выявили высокую терапевтическую эффективность у этой группы больных, отмечая возможность использования данного препарата как при гипомоторных дискинезиях – за счет холесекреторной активности, так и при гипермоторных дискинезиях – за счет спазмолитического действия экстракта дымянки. Гепабене использовался и у больных с желчнокаменной болезнью как на стадии бессимптомного течения, так и с клиническими проявлениями (П.Я.Григорьев, И.П.Солуянова, А.В.Яковенко, 2002).

Кроме того, препарат Гепабене с хорошим эффектом применялся у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 и стеатозом печени в течение 28 дней (А.Г.Арутюнов, С.Г.Бурков и соавт., 2005). В исследовании приняли участие 43 пациента с СД типа 2 в стадии компенсации с клиническими симптомами поражения гепатобилиарной системы, ультразвуковыми признаками стеатоза печени, повышенной активностью трансаминаз и ферментов сыворотки крови. Показано быстрое купирование клинической симптоматики у всех больных, улучшение сократительной способности желчного пузыря. При анализе биохимических параметров крови выявлено снижение или нормализация активности сывороточных трансаминаз, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы

(ЩФ). Кроме того, отмечено снижение выраженности жировой инфильтрации печени (по данным ультразвукового исследования), проявившееся в возможности визуализации сосудов (6 пациентов), появлении неоднородности структуры паренхимы печени (11).

Особое внимание обращает на себя использование препарата Гепабене у пожилых пациентов с ХЗП невирусной этиологии, дисфункцией билиарного тракта, а также в сочетании с обменными заболеваниями желчного пузыря. С учетом характерного для пожилых людей наличия многих заболеваний в оценке статуса следует учитывать клинические проявления сопутствующей патологии и ее вклад в развитие поражений печени. Так, в отделении ХЗП ЦНИИ гастроэнтерологии за 2002 г. были обследованы и пролечены 849 больных в возрасте от 60 до 74 с ХЗП невирусной этиологии. Гепабене назначали в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 1 мес. Включение в терапевтический комплекс данного препарата приводило к клиническому улучшению течения заболевания, что характеризовалось уменьшением болевого синдрома, а также сокращением диспептических и астенических проявлений, уменьшению биохимической активности. Положительный эффект был отмечен у 88% больных при достаточно хорошей переносимости и отсутствии побочного действия. Показатели цитолиза нормализовались у 24% больных, тенденция к нормализации гиперферментемии (до 1,3 нормы) выявлена в 53% случаев; получено снижение ферментов холестаза до 1,5 нормы во всех случаях повышения; выявлено снижение на 28% содержания общего холестерина и триглицеридов у больных с сопутствующим СД; нормализация сократительной функции желчного пузыря отмечена у 64%, исходно имевших дисфункцию по гипомоторному типу; увеличение холеретической активности обнаружено в 31% случаев; исчезновение «сладжа» получено у 28% пациентов. Все сказанное позволило рекомендовать Гепабене в качестве желчегонного, спазмолитического и гепатопротекторного средства для лечения пожилых пациентов.

Также получены клинические данные о возможности использования Гепабене в лечении токсико-метаболических поражений печени у детей.

Таким образом, положительные результаты клинических исследований эффективности Гепабене явились основанием для его использования в лечении ХЗП. Гепабене принимают во время еды (либо после еды) по 1 капсуле 3 раза в день. Доза препарата может быть увеличена до 6 капсул в день (по 2 капсулы 3 раза в день). При ночных болях целесообразно принимать дополнительно 1 капсулу перед сном. Капсулы Гепабене принимают внутрь целиком во время еды, запивая небольшим количеством жидкости. Препарат создан на основе натуральных компонентов растительного происхождения и хорошо переносится больными. При соблюдении рекомендуемой схемы приема побочных эффектов обычно не возникает. Среди нежелательных явлений (до 1% случаев) может отмечаться послабляющее действие препарата, увеличение диуреза.

Несмотря на отсутствие данных о неблагоприятном воздействии Гепабене на организм плода или новорожденного, назначение препарата в период беременности и кормления грудью необходимо проводить по строгим показаниям под врачебным контролем. Применение препарата противопоказано при острых воспалительных заболеваниях печени и желчных протоков, а также при повышенной чувствительности к входящим в его состав компонентам.