

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭСПА-ЛИПОНА ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Г.Ю. Панченко, Н.И. Клименко, А.Е. Гриднев,
О.И. Шушляпин, С.Б. Наугольнова

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты терапии различных вариантов хронических гепатитов препаратами метаболического действия — эспа-липонам, эссенциале Н и альтаном, обладающими разным механизмом действия, во достаточно синергическим фармакодинамическим эффектом в плане улучшения белково-синтетической функции печени, снижения холестаза, уменьшения выраженности процессов цитолиза, предотвращения прогрессирования фибропластического процесса, нормализации липидного обмена, снижения активности воспаления и улучшения иммунологического статуса. В комплексе с рекомбинантным интерфероном реализовался их гепатопротекторный эффект, снижалось число побочных эффектов при комбинированной терапии. Мультифакторные эффекты метаболической терапии при ХАГ расширяют терапевтический арсенал врача и позволяют достичь синергического патогенетического и фармакодинамического этиотропного эффекта с одновременным повышением качества жизни больных различными формами хронических гепатитов.

Ключевые слова: эспа-липон, эссенциале Н, альтан, улучшение функционально-структурного состояния печени.

Будучи естественной и поэтому наиболее физиологичной для организма больного, метаболическая терапия веществами эндогенного происхождения оказывает положительный синергичный эффект, дополняющий этиопатогенетическую терапию многих заболеваний в клинике внутренних болезней, приобретшую особое значение в гепатологии.

Впервые метаболическая терапия у гепатологических больных была проведена препаратом Эспа-липон (ЭЛ) — альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой или витамином N, который имеет широкий спектр фармакологического действия, обусловленный участием его как кофермента, наряду с кокарбоксылазой, в процессах окислительного дезаминирования пировиноградной и других альфа-кислот, а также в процессах жирового обмена [1–7].

В течение длительного периода не существовало достаточно эффективных методов лечения хронических вирусных гепатитов (ХВГ) и соответственно не было возможности предотвратить у значительного числа пациентов развитие грозных исходов этого заболевания, какими являются цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [8, 9]. Положение стало изменяться с появлением в арсенале современной медицины препаратов альфа-интерферона (интрон-А, рофенон-А, реалдирон и др.). Однако стоимость курсового лечения этими препаратами довольно высокая. Кроме того, интерферонотерапия ХВГ иногда сопровождается нежелательными побочными эффектами,

значимо ухудшающими качество жизни пациентов [10]. Проблемы, связанные с применением препаратов интерферона в качестве монотерапии побуждают исследователей к поиску новых путей повышения эффективности лечения вирусных гепатитов. В последнее время все большее внимание уделяется препаратам альфа-липоевой кислоты (ЛК), особенно при появлении на нашем рынке ее высокодозных форм [6].

Примером метаболической терапии в гепатологии явилось применение эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) — препарата Эссенциале — у больных гепатитом С. ЭФ — основные элементы клеточных мембран и клеточных органелл печени, они оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на детоксикационную функцию печени, тормозят фиброзирующие процессы в печени, восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые энзиматические ее системы, а комплекс витаминов, входящих в состав препарата Эссенциале, выполняет роль коферментов в различных направлениях разветвления биохимических процессов в организме [11].

У больных реактивным гепатитом примером метаболической терапии явилось применение препарата Альтан, обладающего антиоксидантной активностью в направлении протекции мембран гепатоцитов с улучшением в них биоэнергетических процессов и снижения активности воспаления в ткани печени [12].

Целью настоящей работы явилось изучение морфологической и клинико-биохимической активности трех названных метаболических препаратов у больных с хроническим активным гепатитом вирусной, алкогольной и реактивной этиологии [8, 9, 13].

Материал и методы. Группу больных составили 39 человек (23 мужчины и 16 женщин), средний возраст которых 32,4 года. Из них 5 больных с хроническим активным вирусным гепатитом В (ХВГВ) — получали эспа-липон, 21 больной с реактивным гепатитом (РГ) — альтан и 13 больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) — эссенциале-форте.

Контрольную группу составили 6 человек (по 2 чел. с ХВГ, алкогольным гепатитом и РГ), которые принимали легалон по 2 драже 3 раза в день или гепабене по 1 таблетке 3 раза в день. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту, клинико-лабораторным и морфологическим проявлениям на момент начала терапии и по отношению к основным компонентам комплексного лечения или монотерапии.

Протокол исследования включал комплекс клинико-лабораторных показателей и морфологических маркеров фиброза у больных с ХВГС и ХВГВ, активность трансаминаз, острофазовых реакций, пигментообразующей и белковосинтезирующей функции печени, обмена холестерина, иммунологических показателей, ультразвукового исследования, определения интенсивности спонтанной хемилюминесценции и малонового диальдегида в крови. Морфологическую оценку биоптатов печени проводили до лечения и через 6 месяцев после лечения. Степень фиброза оценивали по соотношению индексов гистологической активности по системе Metavir и гистологическому индексу склероза по шкале Desmet.

Комплексная терапия включала диету № 5, режимные ограничения, витаминотерапию, иммуномодуляторы, гепатопротекторные и дезинтоксикационные средства, интерферонотерапию. Монотерапия эссенциале Н при ХВГС проводилась в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 6 месяцев. Альтан при РГ назначался по 10 мг 3 раза в день за 1 час до приема пищи в сочетании с указанной традиционной терапией. Эспа-липон при ХВГВ назначался по схеме: внутривенно капельно в дозе 600 мг ежедневно в течение 10 дней, затем по 200–300 мг (в среднем 3 мг/кг/сут) внутрь ежедневно однократно после еды в течение 3–6 месяцев в составе комбинированной синергической терапии.

Больные с ХАГ имели положительный результат полимеразной реакции (HVB DNA и HVC RNA) для соответствующего вируса на момент терапии. Нарушение парциальных

функций печени отмечалось у всех больных и характеризовалось умеренным и высоким уровнем повышения этих показателей. Общий билирубин в среднем был повышен до $(40,2 \pm 3,2)$ ммоль/л. Острофазные показатели были наиболее выражены у больных с РГ.

Результаты и их обсуждение. Оценивая клиническую эффективность эспа-липона и эссенциале Н следует отметить, что положительный эффект прежде всего выражался в уменьшении астенического синдрома. Снижение аппетита, слабость, утомляемость в утренние часы и чрезмерная раздражительность редуцировались в течение 7–14 суток от начала терапии на фоне инфузионных введений указанных препаратов. Этот эффект сохранялся на протяжении 3–6 месяцев лечения. У наблюдаемых больных к 6–12-й неделе лечения отмечалось уменьшение размеров печени в среднем на 1,0–1,5 см. Абдоминально-болевой синдром в начале лечения альтаном встречался у 81 % больных РГ. К концу 2-й недели лечения он сохранялся у 6 (29 %) больных, сохранялась также ноющая боль в правой половине подреберья. Отмечено существенное влияние альтана на динамику диспептического синдрома: к концу лечения лишь у 5 (24 %) больных сохранялся метеоризм и горький привкус во рту в утреннее время.

В некоторых случаях эспа-липон снижал СОЭ, а также увеличивал абсолютное содержание лимфоцитов на 30 %, что сочеталось с другими признаками активации иммунной системы после курсового лечения. Отмечалось снижение АСТ и АЛТ, а также уровня щелочной фосфатазы на 4-й неделе терапии этим препаратом, а их нормализация отмечена на исходе 3-го месяца, в то время как в контрольной группе это наблюдалось к 6-му месяцу лечения. При анализе белково-синтетической функции после лечения эспа-липона к 4-й неделе происходило возрастание общего белка (за счет альбуминов) и протромбинового индекса.

Результаты изучения парциальных функций печени и динамики печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ) после курсового лечения представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание снижение активности АЛТ и АСТ, в большей степени это было характерно для АЛТ (коэффициент АЛТ/АСТ). Кроме того, в основной группе снижение активности маркеров цитолиза отмечено на 4-й неделе терапии ($p < 0,001$), а их нормализация произошла в течение трех месяцев. В контрольной группе это произошло лишь к исходу шести месяцев. В основной группе быстрее произошла нормализация активности щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТФ и ЛДГ.

При анализе белково-синтетической функции печени у больных с ХВГВ в процессе

Таблица 1. Динамика печеночных ферментов в ходе лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом

Показатель	Группа	Исходно	1-я нед	4-я нед	12-я нед	24-я нед
АЛТ, МЕ	Основная	358,3±123,5	310,2±95,3	106,6±29,5	42,3±6,9	32,1±6,6
	Контрольная	296,5±101,1	329,3±82,1	264,4±23,6	92,8±8,7	46,3±5,1
АСТ, МЕ	Основная	112,6±25,7	110,6±32,2	96,5±21,0	30,2±8,1	26,8±5,8
	Контрольная	120,6±30,6	124,3±24,1	101,3±15,6	55,4±9,9	32,2±6,7
АЛТ/АСТ	Основная	3,2±2,9	2,8±1,2	1,1±1,4	1,4±0,8	1,2±1,1
	Контрольная	2,4±3,3	2,6±1,6	2,6±2,0	1,7±1,8	1,4±1,2
ГГТФ, МЕ	Основная	207,3±15,0	224,6±6,8	210,4±21,6	67,4±8,8	40,3±4,8
	Контрольная	198,2±20,1	200,1±12,3	185,3±10,3	112,2±10,0	68,9±9,9
ЛДГ, МЕ	Основная	510,3±56,8	526,0±39,5	499,9±24,3	360,5±10,9	271,0±9,7
	Контрольная	562,0±36,6	510,3±29,1	481,1±19,9	462,3±12,0	390,4±8,4
ЩФ, МЕ	Основная	147,3±36,9	139,4±28,0	92,6±26,2	86,3±5,9	38,9±5,9
	Контрольная	163,0±29,4	154,6±18,4	155,5±31,2	124,3±10,2	92,3±10,3

Примечание. ЛДГ — лактикодегидрогеназа, ГГТФ — глютаргинглюкуранил трансфераза.

лечения выявлен ряд положительных эффектов (табл. 2). Исходно у всех больных имелась тенденция к гипоальбуминемии, снижению фибриногена и протромбина. В основной группе к исходу 4-й недели лечения отмечена тенденция к росту содержания общего белка (за счет альбумина) и протромбинового индекса. Эти изменения происходили в течение всего периода лечения. У пациентов контрольной группы данные изменения происходили в значительно меньшей степени. Иная динамика была получена при мониторинге содержания холестерина. В то время как в контрольной группе имел место рост уровня холестерина, в опытной сохранялись низкие его значения. Этот феномен можно объяснить участием липевой кислоты в обмене холестерина и ее метаболическим действием [1, 13].

Иммунологические показатели также изменялись в процессе терапии (табл. 3). Исходно повышенные результаты реакции торможения миграции лимфоцитов с печеночным антигеном (РТМЛ с ПА) в разведениях сохранялись в течение первых четырех недель лечения и нормализовались к 3-му месяцу ($p < 0,05$). Как в основной, так и в контрольной группе у всех пациентов установлено повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) к концу 4-й недели. В дальнейшем происходила их нормализация.

Тем не менее, в 23,5 % случаев основной группы и 25,0 % контрольной в течение первых четырех недель лечения установлена значительная активация иммунной системы: существенно возрастала содержание ЦИК, глобулиновой фракции, лимфоцитов.

Таблица 2. Динамика белково-синтетической функции печени и обмена холестерина в ходе лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом

Показатель	Группа	Исходно	1-я нед	4-я нед	12-я нед	24-я нед
Общий белок, г/л	Основная	62,6±2,3	61,3±3,3	72,6±5,6	75,6±5,5	78,6±8,2
	Контрольная	60,4±3,5	62,3±6,8	63,4±2,7	65,4±1,3	67,9±5,2
Альбумин, г/л	Основная	31,0±5,2	32,2±6,8	43,6±4,2	48,6±5,1	49,9±8,5
	Контрольная	33,4±6,5	31,6±5,9	33,2±6,1	34,2±6,8	35,2±5,5
Фибриноген, г/л	Основная	2,12±0,60	2,2±0,7	3,4±1,2	3,8±0,9	3,7±1,1
	Контрольная	2,4±1,2	3,0±1,2	3,1±0,8	3,0±0,7	3,0±1,2
Протромбин, %	Основная	76,3±5,2	77,1±6,3	96,2±2,2	101,1±5,6	99,7±6,1
	Контрольная	78,9±6,1	80,4±4,3	81,6±2,3	83,1±4,1	85,2±4,6
Холестерин, ммоль/л	Основная	3,0±0,9	3,8±1,1	3,2±0,9	3,5±1,1	3,4±2,0
	Контрольная	3,2±1,1	3,3±0,8	4,6±0,6	5,3±2,0	5,8±1,9

Таблица 3. Динамика иммунологических показателей в ходе лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом

Показатель	Группа	Исходно	1-я нед	4-я нед	12-я нед	24-я нед
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Основная	1,4 \pm 0,9	1,6 \pm 0,9	2,9 \pm 1,9	1,6 \pm 0,5	1,9 \pm 0,4
	Контрольная	1,3 \pm 0,5	1,8 \pm 0,6	3,0 \pm 1,4	1,4 \pm 0,5	1,8 \pm 0,4
Глобулины, г/л	Основная	31,6 \pm 2,6	29,1 \pm 2,1	29,0 \pm 11,9	27,0 \pm 4,9	28,7 \pm 5,7
	Контрольная	27,0 \pm 3,4	30,7 \pm 4,3	30,2 \pm 10,5	31,2 \pm 1,6	32,7 \pm 3,8
Альбумины/глобулины	Основная	0,9 \pm 0,1	1,1 \pm 0,8	1,5 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1	1,7 \pm 0,3
	Контрольная	1,2 \pm 0,2	1,0 \pm 1,0	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,4
ЦИК, ед.	Основная	43,5 \pm 3,6	53,3 \pm 5,2	86,2 \pm 4,3	49,6 \pm 5,4	52,3 \pm 6,0
	Контрольная	53,6 \pm 4,4	48,9 \pm 3,9	73,6 \pm 5,6	53,6 \pm 6,2	48,8 \pm 4,9
РТМЛ с ПА 1/20	Основная	151,3 \pm 10,6	150,0 \pm 11,4	169,3 \pm 12,0	70,6 \pm 8,9	69,9 \pm 9,2
	Контрольная	146,8 \pm 9,9	153,3 \pm 14,0	176,2 \pm 13,5	81,3 \pm 7,8	56,3 \pm 8,4
РТМЛ с ПА 1/50	Основная	142,6 \pm 6,2	112,3 \pm 10,3	123,5 \pm 14,2	68,2 \pm 9,2	53,3 \pm 4,2
	Контрольная	153,4 \pm 7,0	121,5 \pm 8,1	131,3 \pm 10,6	73,4 \pm 5,6	66,6 \pm 7,3

Терапия альтаном приводила к нормализации уровня цитолитических ферментов и гамма-глобулинов сыворотки крови; отмечено снижение спонтанной хемилюминесценции на 75 % — (5,73 \pm 0,69) имп/с, что свидетельствует о выраженном антирадикальном действии альтана; к концу курсовой терапии альтаном наблюдалось снижение малонового диальдегида на 25,0–35,7 %.

При монотерапии эссенциале Н ХВГС к концу 6-го месяца отмечена стабилизация фибротического процесса с тенденцией замедления его прогрессирования; также отмечено достоверное увеличение количества неизменных гепатоцитов с 10–30 до 30–50 % в поле зрения. За 6 месяцев лечения ХВГС эссенциале Н имела место тенденция к стабилизации процессов фиброза в ткани печени и нивелирование гепатоповреждающего эффекта.

Альтан оказался наиболее эффективным препаратом в терапии РГ, оказывая положительное влияние на течение процессов ПОЛ преимущественно благодаря повышенному антиоксидантному мембранному протекторному эффекту гепатоцитов и снижению активности воспалительного процесса в ткани печени.

Список литературы

1. Анисимов В.Е. Биохимия и клиническое применение липоевой кислоты. Казань, 1969. 133 с.
2. Логинов А.С., Нилова Т.В., Венедиктов Е.А., Ретрактов А.В. Исследование альфа-липоевой кислоты: динамика ее содержания в крови и ее эффекты на гемостаз при повреждении печени человека. Фармакол. и токсикол. 1990; 2: 47–53.
3. Логинов А.С., Нилова Т.В., Венедиктов Е.А., Ретрактов А.В. Фармакокинетика липоевой кислоты и ее эффекты на процесс АТФ при микросомальном и цитолитном окислении в гепатоцитах при повреждении человеческой печени. Фармакол. и токсикол. 1989; 4: 78–82.
4. Новиков Б.М. Липоевая кислота (витамин N). Terra medica 1998; 4: 32–33.
5. Щербак А.В. Мультифакторные эффекты альфа-липоевой кислоты (эспа-липона) в патогенетическом лечении диабетической нейропатии и других патологических состояний: обзор литературы. Ліки 2001; 5: 45–52.

Выводы

Применение препаратов альфа-липоевой кислоты (эспа-липон) в комплексной терапии хронически активных гепатитов эффективно и имеет достоверное подтверждение как в отношении цитолитического синдрома, так и в отношении синдрома холестаза.

Гепатопротективное действие проявляется в более быстром купировании диспептических явлений, нормализации активности трансаминаз, стабилизации мембран и уменьшении УЗИ-признаков повреждения печени. Сочетание эспа-липона с интерферонотерапией приводит к смягчению побочных эффектов.

Назначение эспа-липона показано пациентам с хроническими активными вирусными гепатитами любой этиологии в комплексе с препаратами рекомбинантного интерферона в качестве гепатопротективного и метаболического агента.

Метаболическая терапия при хронических активных вирусных гепатитах расширяет диапазон положительных эффектов и позволяет достичь синергического патогенетического и фармакодинамического эффекта с одновременным повышением качества жизни больных.

6. Bustamante J., Lodge J., Marcocci L. et al. Alfa-lipoic acid in liver metabolism and disease. Free Radical Biology & Medicine 1998; 24, 6: 1023–1039.
7. Mohandass S., Varalakshmi P. Role of DL alfa-lipoic acid in gentamicin induced nephrotoxicity. Mol Cell Biochem. 1995; 1: 11–17.
8. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. М.: Медицина, 1999. 432 с.
9. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. М.: Медицина, 1999. 859 с.
10. Блохина Н.П. Возможности, варианты и перспективы лечения хронического гепатита С после проведения одного курса интерферонотерапии. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы 1998; 1 (2): 9–12.
11. Бабак О.Я., Игнатов В.А., Пилипенко Ю.Г. Динамика морфологических изменений ткани печени у пациентов с гепатитом С при монотерапии с эссенциальными фосфолипидами. Матер. 3-й Республ. науч.-практич. конф. «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов». Харьков, 2000: 215.
12. Бабак О.Я., Чернова В.М., Кушнир И.Э. Эффективность альтана в лечении реактивного гепатита. Там же, 2000: 216.
13. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. К.: Блиц-Информ, 1999. 208 с.

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ ЕСПА-ЛІПОНУ ПРИ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ

Г.Ю. Панченко, М.І. Клименко, О.Є. Гриднев, О.І. Шушляпін, С.Б. Наугольнова

Представлені результати терапії різних варіантів хронічних гепатитів препаратами метаболічної дії — еспа-ліпоном, есенціале Н і альтаном, що мають різні механізми дії, але достатній синергічний фармакодинамічний ефект у плані поліпшення білково-синтетичної функції печінки, зниження холестази, зменшення виразності процесів цитолізу, запобігання прогресування фібропластичного процесу, нормалізації ліпідного обміну, зниження активності запалення і поліпшення імунологічного статусу. У комплексі з рекомбінантним інтерфероном реалізувався їх гепатопротекторний ефект, знижувалося число побічних ефектів при комбінованій терапії. Мультифакторні ефекти метаболічної терапії при хронічному активному гепатиті розширюють терапевтичний арсенал лікаря і дозволяють досягти синергічного патогенетичного і фармакодинамічного етіотропного ефекту з одночасним підвищенням якості життя хворих різними формами хронічних гепатитів.

Ключові слова: еспа-ліпон, есенціале Н, альтан, поліпшення функціонально-структурного стану печінки.

PHARMACODYNAMIC EFFECTS ESPA-LIPON IN THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS

G.Yu. Panchenko, N.I. Klimentko, A.Ye. Gridnev, O.I. Shushlyapin, S.B. Naugolnova

In work the results of therapy of various variants hepatitis by preparations of metabolic action — espa-lipon, essentielle H and altan, having the different mechanism of action, but there is enough synergetic pharmacodynamic effect by way of improvement protein metabolism of a liver, drop of a cholestasis, decrease of an expressiveness of processes cytolysis, prevention progressive of fibroplastic processes, normalization of a lipide exchange, downstroke of activity of inflammatory processes and improvement of immunological status. In the complex with recombinante interferons was realized them hepatoprotective effect, the number of by-effects was reduced at the combined therapy. Multifactorial effects of metabolic therapy at chronic active and reactive hepatitis dilate the therapeutical arsenals of a physicians and allow to reach synergetic pathogenetic and pharmacodynamic ethiotropic effect with simultaneous rising of quality of life of the patients by the various forms of chronic hepatitis.

Key words: espa-lipon, essentielle H, altan, improvement of a functional-structural condition of liver.

Поступила 07.04.2003