



Опыт применения препарата Гепамин у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей

А.Л. Волчецкий

Адрес для переписки: Алексей Леонидович Волчецкий, alvolch1@yandex.ru

Показано, что гепатопротектор Гепамин высокоэффективен в лечении пациентов с метаболическим синдромом, сочетанными нарушениями функции печени, желчевыводящих путей, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. На фоне применения Гепамина отсутствовали побочные эффекты и нежелательные явления, что позволяет рекомендовать его при различных полиэтиологических повреждениях печени.

Ключевые слова: заболевания печени и желчевыводящих путей, гепатопротекторы, Гепамин

Печень – важнейший орган, который фильтрует кровь и очищает ее от токсических веществ. Любые повреждения печени приводят к серьезным нарушениям метаболизма, иммунного ответа, процессов детоксикации. Самочувствие пациентов с заболеваниями печени длительное время остается удовлетворительным, поскольку печень обладает уникальной способностью самовосстановления. И результаты современных исследований – подтверждение тому. Однако существует множество факторов, подавляющих эту способность. Речь, в частности, идет о загрязнении окружающей среды, техногенных авариях, катастрофах. Кроме того, на функциях печени негативно сказывается не-

рациональное питание. Фастфуд, алкоголь, пищевые добавки, красители, консерванты и усилители вкуса заставляют печень работать в усиленном режиме. И наконец, инфекционные болезни – вирусные, бактериальные и паразитарные. Особая роль в развитии патологии печени принадлежит вирусным инфекциям.

Заболевания печени нарушают качество жизни пациентов, носят прогрессирующее течение, приводят к неблагоприятным исходам. Одним из наиболее распространенных заболеваний печени считается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Известны две стадии НАЖБП – жировой гепатоз (стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Обычно НАСГ сочетается с ожи-

рением – 39–100% случаев. Сахарный диабет 2-го типа и увеличение содержания глюкозы в крови наблюдаются у 34–75% больных НАСГ. Гиперлипидемия (преимущественно гипертриглицеридемия) также часто наблюдается при НАСГ – 20–81% случаев. Вместе с тем, по данным исследований, у 50% пациентов с НАСГ масса тела, уровень глюкозы и липидов в крови остаются в пределах нормы. Клиническая картина при НАЖБП скудна и неспецифична: симптомы отсутствуют в 20–77% случаев, боль в правом подреберье отмечается в 25–48%, слабость – в 50–75%, гепатомегалия – в 25–50% случаев.

На фоне функциональных расстройств печени формируется липидный дистресс-синдром (ЛДС). Изменения метаболизма при ЛДС носят системный характер. Основную роль в развитии морфофункциональных изменений печени играет ее ретикулоэндотелиальная система, действующая в тесной метаболической связи с гепатоцитами и микрофлорой желудочно-кишечного тракта. Наиболее важным звеном патогенеза ЛДС является нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – природного механизма холестерина гомеостаза.



Основу лечения ЛДС составляет коррекция нарушений липидного метаболизма. Лечение дислипидемии должно быть длительным (иногда пожизненным) и безопасным для пациента. Лечение может быть самостоятельным и (или) сочетаться с каким-либо вмешательством на органе-мишени [1].

Лечебные воздействия осуществляются по четырем основным направлениям:

- ✓ нормализация липидного метаболизма;
- ✓ восстановление нарушенных метаболических функций печени;
- ✓ активизация функций ретикулоэндотелиальной системы;
- ✓ устранение дисбиоза толстой кишки.

Все направления в равной степени важны, выделить какое-либо невозможно вследствие тесной метаболической кооперации нарушений.

Формирование и прогрессирование ЛДС необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта.

Особое значение в процессе взаимодействия нормальной микрофлоры и макроорганизма имеют низкомолекулярные метаболиты, образуемые кишечной микрофлорой и способные оказывать существенное влияние на организм человека через модуляцию различных физиологических реакций.

В настоящее время внимание уделяется также летучим жирным кислотам (уксусной, пропионовой, масляной, изомаляной) – важнейшим регуляторами водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [2–4].

Принципы лечения заболеваний печени включают два основных

направления. Во-первых, этиотропную терапию, то есть подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма. В настоящее время применение этиотропной терапии регламентируется наличием парентеральных вирусных гепатитов. Во-вторых, патогенетическую терапию, направленную на коррекцию различных звеньев патогенеза. Следует отметить, что, несмотря на многообразие повреждающих факторов, печень реагирует на них достаточно однообразно, что позволяет использовать схожую патогенетическую терапию.

Препараты для коррекции заболеваний органов гепатобилиарной системы

Для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы используются препараты, которые условно можно разделить на группы [5].

1. Средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены).
2. Средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты).
3. Желчегонные средства.
4. Противовирусные и антимикробные средства.
5. Иммуномодуляторы.
6. Противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные).
7. Ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков.
8. Гепатопротекторы.
9. Антиоксиданты.

В целом ассортимент лекарственных средств, применяемых в терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывает свыше тысячи наименований. Однако из такого многообразия выделяют сравнительно небольшую группу лекарственных средств с избирательным воздействием на печень – гепатопротекторы.

Гепатопротекторы

Это группа лекарственных средств, направленных на восстановление гомеостаза в печени, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих репаративно-регенеративные процессы гепатоцитов. Данные о клинической эффективности гепатопротекторов при разных формах поражения печени противоречивы.

Основные требования к идеальному гепатопротектору, сформулированные R. Preisig в 1970 г., сводятся к следующему:

- достаточно полная абсорбция;
- эффект первого прохождения через печень;
- выраженная способность связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование;
- уменьшение чрезмерно выраженного воспаления;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

На сегодняшний день ни один из используемых в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере названным требованиям, хотя в последние годы арсенал современных препаратов расширился за счет появления новых природных и синтетических средств. В большинстве своем (54%) гепатопротекторные средства растительного происхождения. На фосфолипидные препараты приходится 16%, на другие средства, в том числе синтетические, органопрепараты и препараты аминокислот, – 30% общего количества истинных гепатозащитных препаратов [5].

Гепамин

Гепатопротекторы, характеризующиеся доказанной эффективностью, широкими показаниями и отсутствием побочных эффектов, занимают лидирующие позиции в лечении заболеваний печени. Одним из таких препаратов, созданных российскими учеными, является Гепамин. Это гепатопротектор

гастроэнтерология



Таблица 1. Улучшение на фоне применения Гепамина печеночных ферментов (n = 156, курс лечения – два месяца)

Показатель	Гепамин	Плацебо	p
Аланинаминотрансфераза	-32%	-2%	0,001
Аспаргатаминотрансфераза	-14%	+8%	0,001
Гамма-глутамилтранспептидаза	-53%	+17%	0,001

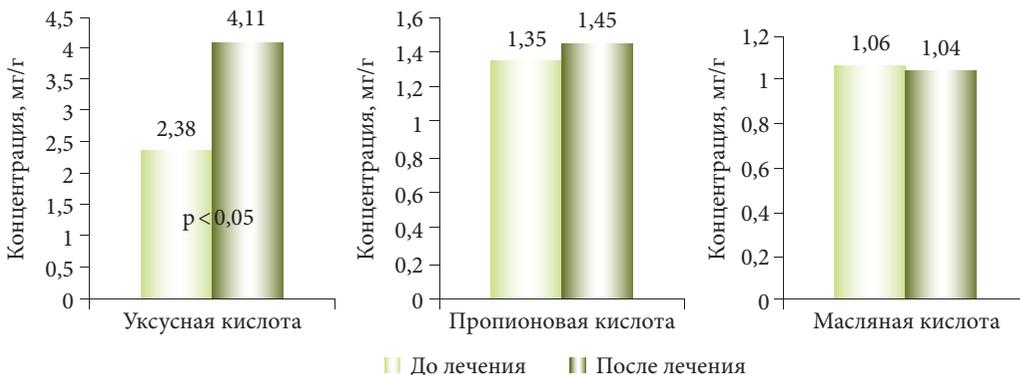


Рис. 1. Биохимическая оценка функциональной активности микрофлоры толстого кишечника до и после лечения препаратом Гепамин

тектор, предназначенный для коррекции заболеваний печени, в том числе тяжелых форм (цирроз печени, гепатит, печеночная энцефалопатия). Компоненты Гепамина способны непосредственно влиять на течение важнейших биологических и физиологических реакций, лежащих в основе патологических процессов при первичных или вторичных поражениях печени.

На фоне применения Гепамина улучшается гистологическая картина печени (уменьшается внутрипеченочный холестаза, отмечается регрессия признаков жирового гепатоза). Достоверно снижается уровень печеночных трансаминаз и биохимических показателей холестаза. Повышается качество жизни пациентов: уменьшается выраженность астенического, диспепсического и холестатического синдромов (табл. 1).

Механизм действия Гепамина обусловлен эффектом пребиотика. То есть компоненты препарата служат пищевым субстратом для сахаролитической флоры, к которой относятся облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В кишечнике под воздействием микробных ферментов входящий в состав Гепамина фибрегам гид-

ролизуется с образованием летучих жирных кислот (масляной, уксусной, пропионовой). Как уже отмечалось, эти кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия. Они вступают в цикл Кребса, обеспечивая рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника. Одновременно за счет их осмотического действия происходит увеличение фекальной массы, поскольку обеспечивается преимущественный рост сахаролитической флоры [6–8] (рис. 1).

В организме человека баланс между образованием и обезвреживанием аммиака поддерживают два основных детоксирующих органа – печень, защищающая организм за счет окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению

в ней метаболических и структурных изменений [9–11]. В результате интенсификации процессов распада белка от высвобождающихся вследствие распада мышц аминокислот отщепляется аминогруппа. Как следствие – увеличение концентрации аммиака в организме. Углеродный скелет окисляется по гликолитическому пути. Препарат Гепамин содержит аминокислоты с разветвленной боковой цепочкой (АРЦ) (лейцин, изолейцин, валин), которые являются важнейшими участниками глюко- и кетогенеза. В критических ситуациях АРЦ могут покрывать до 40% энергозатрат, что приводит к существенному снижению их концентрации во вне- и внутриклеточном пространстве.

Прослеживается взаимосвязь между усилением распада белка и снижением способности печени к его образованию при этих патологических состояниях и нарушениями функций кишечника. Фибрегам способствует снижению образования и всасывания аммония за счет:

- нормализации позитивной и подавления гнилостной микрофлоры толстой кишки;
- уменьшения образования аммиака из мочевины;
- снижения интенсивности всасывания аммония;
- улучшения моторно-эвакуаторной функции кишечника.

С одной стороны, при снижении детоксикационной функции микрофлоры кишечника, связанной с микроэкологическими нарушениями различного генеза, первый удар принимает печень. С другой – подавляющее большинство микроорганизмов характеризуются резко выраженной способностью деконъюгировать желчные кислоты, в связи с чем усиленное размножение в подвздошной кишке таких бактерий и образование токсических эндогенных солей желчных кислот служат важными предпосылками для нарушений всех функций печени, включая деятельность клеток Купфера и системы мононуклеарных макрофагов.

При дисбалансе микробной экологии, вызванном увеличенной пролиферацией потенциально пато-



генных грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация эндотоксинов в просвете кишечника. Эндотоксины, проникая через слизистую оболочку кишечника, поступают сначала в местную (интестинальную), а затем и через воротную систему в печень. Они способны инициировать в ней различные повреждения, включая жировое перерождение паренхимы. Кроме того, эндотоксины, повреждая ретикулоэндотелиальную систему печени, увеличивают различные гепатотоксические эффекты клеток Купфера.

По данным различных исследований, при заболеваниях печени более чем у 90% больных изменяется состав микрофлоры толстой кишки за счет снижения количества лакто- и бифидобактерий, роста числа уреаз-продуцируемых и протеолитических бактерий *Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и т.д., являющихся особо активными производителями аммиака [10, 11]. Общее количество микробов в полости толстой кишки значительно превышает уровень микробной обсемененности тонкой кишки – 10^{10} – 10^{13} клеток в 1 г содержимого. Микрофлора толстой кишки человека включает до 500 отдельных бактериальных видов и представляет собой одну из наиболее сложных субпопуляций бактерий в организме (рис. 2) [12, 13].

Проведенная оценка состояния микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у пациентов с метаболическим синдромом выявила нарушения микрофлоры кишечника, требующие обязательной коррекции. Новый алгоритм применения препарата Гепамин в обычной дозе показал положительный эффект восстановления нормальной микрофлоры.

Характеристика исследуемой группы пациентов, режим приема и дозы препарата

В ряде клинических исследований оценивали эффективность препарата Гепамин, его влияние в составе комплексной терапии на развитие печеночной энцефалопатии, на характер клинического течения основного заболевания, динамику

состояния микробиоценоза толстой кишки и качество жизни пациентов. Отбор пациентов проводили на базе кафедры внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова [14].

Под наблюдением находилось 80 пациентов с хроническими заболеваниями печени в возрасте от 32 до 62 лет. Гепамин получали 50 больных, которые составили основную группу.

В группу сравнения вошли 30 пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, этиологической структуре, тяжести и степени активности патологического процесса.

Показанием к назначению Гепамин стало наличие признаков печеночной энцефалопатии (различные варианты нарушения сознания). Этиологическая структура пациентов представлена в табл. 2. С целью коррекции метаболических нарушений пациентам обеих

групп назначали двухнедельный курс инфузионной терапии – 5%-ный раствор глюкозы ежедневно внутривенно капельно – 500,0, коррекцию электролитного баланса, тиамин бромид (витамин В₁) – 3%-ный раствор ежедневно внутримышечно – 2,0, пиридоксин гидрохлорид (витамин В₆) – 5%-ный раствор ежедневно внутримышечно – 2,0, аскорбиновую кислоту (витамин С) – 5%-ный раствор ежедневно внутривенно струйно – 5,0. Внутрь назначали гепатопротектор из группы эссенциальных фосфолипидов по стандартной схеме в течение двух – четырех недель. Программа лечения пациентов первой группы помимо традиционной метаболической терапии включала дополнительное назначение перорального приема Гепамин из расчета 0,25–0,3 г/кг веса больного. Средний режим дозирования – 5 г два-три раза в сутки (один пакетик – 5 г продукта), курс непрерывного приема – две или четыре недели в зависимости от степени печеночной энцефалопатии. Для оценки эффектив-

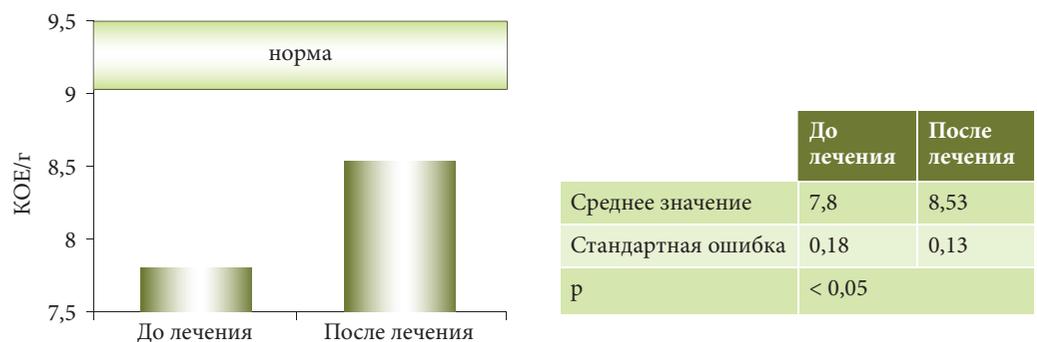


Рис. 2. Сравнение содержания бифидобактерий при микробиологическом исследовании кала до и после лечения препаратом Гепамин

Таблица 2. Этиологическая структура больных

Этиологический фактор	Количество больных		
	основная группа	группа сравнения	всего
Хронический вирусный гепатит, цирротическая стадия	19	10	29
Хронический токсический гепатит, цирротическая стадия	13	10	23
Стеатогепатит	9	6	15
Перекрестный синдром: первичный билиарный цирроз/аутоиммунный гепатит	9	4	13
Всего	50	30	80



ности изучали динамику биохимических и клинических анализов крови, уровень нарушенного сознания (тест связи чисел и тест линии), исследования кишечного микробиоценоза. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS13.0.

Проявления латентной печеночной энцефалопатии в основной группе выявлены у 32 (64%), 1-й степени – у десяти (20%), 2-й степени – у восьми (16%) больных. У всех пациентов в клинической картине заболевания преобладали расстройство стула, метеоризм (вздутие живота), болевой син-

дром. Установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза имели место у всех обследованных. При этом дисбиоз 1-й степени зафиксирован у 30 (60%) пациентов, 2-й степени – у 13 (26%), 3-й степени – у семи (14%) пациентов. Через три-четыре дня от начала приема препарата отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение астенического синдрома и диспепсического синдрома (купирование либо смягчение метеоризма и задержки стула) отмечено у 35 (70%) больных. Использование Гепамина у больных с хроническими заболеваниями печени сопровождалось более выраженным сни-

жением проявления печеночной энцефалопатии и клинико-биохимической активности.

В результате проведенных независимых исследований гепатопротектор Гепамин показал высокую эффективность в лечении пациентов с метаболическим синдромом, сочетанными нарушениями функции печени, желчевыводящих путей, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Во время приема Гепамина не зафиксировано побочных эффектов и нежелательных явлений, что позволяет рекомендовать его при различных полиэтиологических повреждениях печени. ☉

Литература

1. Савельев В.С., Петухов В.А., Магомедов М.С. Липидный дистресс-синдром. Руководство для врачей. 2-е изд., доп. и перераб. М., 2007.
2. Приказ Минздрава России № 231 от 9 июня 2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта „Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника“» (ОСТ 91500.11.0004–2003).
3. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // *Metab. Brain Dis.* 2002. Vol. 17. № 4. P. 221–227.
4. Ferenci P. Hepatic encephalopathy // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2001. Vol. 126. Suppl. 1. P. S76–80.
5. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней. СПб., 2006.
6. Арискина М.А. Бронхиальная астма и дисбактериоз кишечника (клинико-бактериологические и биохимические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1999.
7. Богомолов П.О., Петраков А.В. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // *Consilium Medicum.* 2006. Т. 8. № 7. С. 18–20.
8. Гинзбург М.М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара, 2010. С. 9.
9. Радченко В.Г., Радченко О.Н. Печеночная энцефалопатия: пособие для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов. СПб.: СПбГМА, 2001.
10. Селиверстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011.
11. Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Тетерина Л.А. Дисбиоз кишечника и хронические заболевания печени // *Врач.* 2011. № 7. С. 18–21.
12. Коришунов В.М., Потаешник Л.В., Ефимов Б.А. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2001. № 2. С. 57–61.
13. Anderson J.W., Allgood L.D., Turner J. et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 70. № 4. P. 466–473.
14. Радченко В.Г., Козлов В.К., Ярилов С.В. и др. Пути коррекции латентной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2010. С. 40.

Experience of Using Hepamin in Patients with Liver and Biliary Tract Diseases

A.L. Volchetsky

Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky

Contact person: Aleksey Leonidovich Volchetsky, alvolch1@yandex.ru

It was demonstrated that hepatoprotective agent Hepamin was high effective in treatment of patients with metabolic syndrome combined with disorders of the liver, biliary tract, and GI tract diseases. Use of Hepamin was not accompanied with side effects and adverse events, thus allowing to recommend it during various polyetiologic liver injuries.

Key words: liver and biliary tract diseases, hepatoprotective agents, Hepamin