

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИВОЛИНА ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

© 2006 г. А.А. Яковлев

В последние годы вновь активно обсуждается эффективность действия эссенциальных фосфолипидов (EPL) в общетерапевтической практике. Известно, что активными ингредиентами EPL являются полиненасыщенные фосфатидилхолиновые молекулы [1–4]. Принципиальным отличием 1,2-дифосфолипидов является наличие дополнительной молекулы линолевой кислоты в 1-й позиции, что позволяет ему заполнять дефекты мембраны, увеличивая тем самым ее гибкость и текучесть. Применение EPL основано на свойствах фосфатидилхолина восстанавливать нормальный метаболизм клетки за счет нормализации структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют выраженные репаративные свойства EPL при повреждении печени различной этиологии. В ряду этих свойств наиболее важна антиоксидантная и антифибротическая активность EPL, реализующаяся через разнообразные биохимические механизмы [2, 4, 5]. Благодаря такому сочетанию положительных эффектов EPL широко используются в гастроэнтерологии и в первую очередь при метаболических заболеваниях печени [3, 5–9]. Основными показаниями для применения EPL являются алкогольная болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), а также лекарственные и токсические поражения печени. Клиническое значение EPL, несмотря на их длительное применение в медицинской практике, возрастает, а круг показаний к их использованию расширяется. Основными показаниями для применения EPL являются алкогольная болезнь печени и НАСГ. Термин «неалкогольный стеатогепатит» используется для описания гетерогенной группы патологических изменений в печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [4, 5].

Строгих схем ведения пациентов с НАСГ на сегодняшний день нет. При выборе лечебного подхода учитывается наличие фоновых заболеваний и состояний, факторов риска. Исходя из патогенеза НАСГ, механизм развития которого включает накопление триглицеридов и активацию перекисного окисления липидов, актуальным представляется использование препаратов EPL [2–4]. Заслуживает внимания новый препарат EPL ливолин форте в капсулах (Мега Продактс, Австралия, Таиланд). Главным действующим веществом препарата является эссенциальные фосфолипиды (300 мг): диглицеридные эфиры холинфосфорной кислоты природного происхождения с преобладанием полиненасыщенных жирных кислот, в основном линолевой – около 70 %, линоленовой и олеиновой кислот. В препарат также входят комплекс витаминов группы В, никотинамид и витамин Е. Вита-

мины, входящие в состав препарата, выполняют функцию кофакторов в различных биохимических процессах. Отличительной особенностью формы выпуска ливолина форте является мягкая желатиновая оболочка капсулы, которая увеличивает биодоступность препарата, обеспечивает точность дозировки, уменьшает разрушение экстракта по сравнению с препаратами в твердых желатиновых капсулах. Препарат соответствует международным стандартам GMP, FDA, TGA, ISO.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность и переносимость ливолина форте в базисной 8-недельной терапии больных с неалкогольным стеатогепатитом.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 116 больных (69 женщин и 47 мужчин) в возрасте от 39 до 63 лет (средний возраст $57,8 \pm 9,4$ лет), им в клинике Ростовского государственного медицинского университета проведено комплексное обследование, включавшее общепринятые клинические и лабораторно-инструментальные методы, выявившее маркеры неалкогольного стеатогепатита.

Гастроэнтерологическая патология представлена хроническим эрозивным гастритом – у 39 (32,7 %), язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки – 27 (23,3 %), хроническим панкреатитом – 50 (43 %) (табл. 1).

Критерии включения в исследование: 1) возраст пациентов старше 40 лет; 2) диагностические критерии НАСГ; 3) письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) лабораторные признаки инфицирования вирусами гепатитов В, С, G; 2) наличие обменных, аутоиммунных заболеваний; 3) наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, заболевания легких, злокачественные новообразования).

Пациенты методом простой случайной выборки были разделены на 2 группы: 1-я – 31 больной, получавшая ливолин форте по 2 капсулы 3 раза в день в составе традиционной базисной терапии заболевания; 2-я группа – 85 пациентов, группа контроля, получавшая только базисное лечение. Длительность терапии составляла 8 недель.

Помимо первичной документации, на всех пациентов заполнялись индивидуальные регистрационные карты, в которых фиксировались результаты клинического, лабораторного и ультразвукового мониторинга с акцентом в контрольных точках (КТ) наблюдения: первичное обследование (скрининг-визит), через 3 дня (визит 1, КТ I) у больных оценивали критерии включения / исключения, через 8 недель (визит 2, КТ II) оценивали эффективность и переносимость

ливолина форте и через 16 нед. (визит 3 – заключительный, КТ III) проводилась окончательная оценка результатов лечения. Всем больным через 8 и 16 нед. проведено контрольное клинико-лабораторное обследование. Общую оценку эффективности лечения давали врач и пациенты с учетом 3 вариантов оценки: хорошая (отсутствие жалоб на фоне приема препарата), удовлетворительная (наличие незначительных жалоб), плохая (сохранение жалоб, отказ от приема препарата). Для статистической обработки материала использовали методы описательной статистики.

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Вариант терапии	Хронический эрозивный гастрит	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Хронический панкреатит
	39 (32,7)*	27 (23,3)	50 (43)
Базисная	33 (84,6)	20 (74)	32 (64)
Базисная с курсовым 8-недельным приемом ливолина форте	6 (15,4)	7 (25,9)	18 (36)

* – в скобках, %.

Результаты и обсуждение. Все 31 больной закончили 8-недельный курс терапии ливолином форте.

Побочных явлений, приведших к отмене препарата, отмечено не было.

Ведущими симптомами являлись дискомфорт в правом подреберье, астенический синдром и гепатомегалия (табл. 2). После проведенного лечения существенно уменьшились субъективные маркеры поражения печени. Следует подчеркнуть, что статистически достоверные изменения были зарегистрированы только через 16 недель от начала курсовой терапии. Наибольшие изменения претерпели такие симптомы, как тяжесть в правом подреберье, иктеричность склер и гепатомегалия (уменьшение интенсивности в 3,8, 5 и 4 раза). Сходные по значимости изменения в контрольной группе также зарегистрированы в III КТ.

Динамический лабораторный мониторинг активности цитолитического синдрома показал более значимое достоверное снижение активности АСТ на фоне терапии ливолином форте: в I КТ и II КТ зарегистрировано увеличение числа больных с нормальным уровнем ферментов в 2 и 2,4 раза (табл. 3). К заключительному визиту больных, получавших ливолин форте, сохранялось умеренное повышение активности АЛТ лишь у 5 (16,2 %) пациентов. В контрольной группе аналогичная картина отмечена у 32 (37,6 %) больных.

Для изучения состояния печени использовалась стандартная ультразвукографическая методика с определением размеров и структуры органов на аппарате Acuson 128 XP 10 (Siemens – Acuson, Germany – USA) в режиме реального времени [10] (табл. 4).

Таблица 2

Динамика клинических маркеров НАСГ в процессе лечения

Клинический маркер, бал.	1-я группа n = 31			2-я группа n = 85		
	1 КТ	2 КТ	3 КТ	1 КТ	2 КТ	3 КТ
Тяжесть в правом подреберье	2,3±0,5	1,6±0,7	0,6±0,04*	2,6±0,7	2,1±0,6	1,6±0,5
Общая слабость	2,6±0,7	1,8±0,4	1,1±0,15*	2,4±1,2	2,0±0,7	1,6±0,8
Болезненность в правом подреберье	2,1±1,1	1,2±0,4	0,9±0,3*	2,4±0,9	1,9±1,1	1,8±0,7
Иктеричность склер и кожных покровов	1,6±0,5	0,9±0,7	0,3±0,04*	1,4±0,7	0,7±0,5	0,5±0,12**
Гепатомегалия	2,4±0,3	1,2±0,23*	0,6±0,02*	2,0±0,6	1,7±0,9	1,2±0,5

* – $p < 0,05$ с группой II (контроль); ** – $p < 0,05$ с показателями I КТ.

Таблица 3

Динамика лабораторных маркеров НАСГ

Лабораторный маркер		I группа n = 31			II группа n = 85		
		1 КТ	2 КТ	3 КТ	1 КТ	2 КТ	3 КТ
АСТ	Нормальный уровень	12 (39)	24 (77,4)**	29 (93,5)**	40 (47)	52 (61,2)	67 (78,8)
	Повышение ≥ 2 раз	19 (61)	7 (22,6)**	2 (6,5)**	45 (53)	33 (38,8)	18 (21,2)
АЛТ	Нормальный уровень	9 (29)	14 (45,2)	26 (83,8)	38 (44,7)	43 (50,5)	53 (62,4)
	Повышение ≥ 2 раз	22 (71)	17 (54,8)	5 (16,2)	47 (55,3)	42 (49,5)	32 (37,6)

* – $p < 0,05$ с группой II (контроль); ** – в скобках, %.

Таблица 4

Динамика ультрасонографических маркеров НАСГ

Ультрасонографический маркер		1-я группа n = 31			2-я группа n = 85		
		1 КТ	2 КТ	3 КТ	1 КТ	2 КТ	3 КТ
Размеры левой доли, мм	п/з	102,6 ± 8,1	78,4 ± 13,2	64,1 ± 12,9*	98,4 ± 13,2	81,4 ± 13,2	70,2 ± 9,4
	в/н	79,5 ± 9,2	67,5 ± 8,7	57,1 ± 4,1*	74,5 ± 11,7	68,3 ± 12,4	69,8 ± 16,2
Размеры правой доли, мм	п/з	137,5 ± 7,1	117,2 ± 16,1	92,2 ± 6,1*	129,1 ± 16,4	119,1 ± 13,7	116,3 ± 10,8
	в/н	107,9 ± 8,1	105,2 ± 6,2	82,4 ± 7,4*	100,6 ± 14,1	107,7 ± 17,3	105,1 ± 7,7
Эхогенность паренхимы, бал.		1,5 ± 0,07	1,1 ± 0,14	0,7 ± 0,02*	1,6 ± 0,31	1,3 ± 0,53	1,0 ± 0,22
Однородность паренхимы, бал.		0,9 ± 0,03	0,7 ± 0,09	0,3 ± 0,06*	0,7 ± 0,14	0,5 ± 0,12	0,8 ± 0,23
Импеданс, ед		0,8 ± 0,05	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,04*	0,76 ± 0,3	0,56 ± 0,22	0,64 ± 0,37

* – $p < 0,05$ с группой II (контроль); п/з – передне-задний размер; в/н – верхне-нижний размер.

У подавляющего количества больных, получавших ливолин форте, выявлено уменьшение размеров правой доли печени, преимущественно передне-задних размеров; параметры, отражающие плотность печени: эхогенность, однородность паренхимы и импеданс уменьшились в 2,1, 3 и 2,6 раза. В контрольной группе больных установлены изменения ультрасонографических маркеров НАСГ, однако они были статистически незначимы. Эффективность и переносимость терапии в конце исследования (визит 3 – III КТ) в большинстве случаев была хорошей. Из полученных данных видно, что оценка эффективности терапии ливолином форте врачами и пациентами совпадала.

Однако у 6 (19,4 %) пациентов в течение первых 3 сут приема ливолина форте наблюдалось изменение

консистенции стула и ритма дефекации. Следует отметить, что послабляющий эффект, зарегистрированный у больных купировался самостоятельно, без коррекции суточной дозы препарата, а больными он был оценен как положительный, корригирующий имеющийся у них хронический констипационный синдром (табл. 5, 6).

Выводы

1. Комплексная терапия больных с НАСГ с использованием ливолина форте по 2 капсулы 3 раза в день в течение 8 недель может быть рекомендована как эффективное лечение.

2. Побочных эффектов и нежелательных явлений при терапии ливолином форте не зарегистрировано, что характеризует лечение как безопасное.

Таблица 5

Оценка эффективности терапии препаратом ливолином форте у больных с НАСГ (ВАШ пациент / врач)

ВАШ шкалы, бал.	1-я группа n = 31		2-я группа n = 85	
	2 КТ	3 КТ	2 КТ	3 КТ
ВАШ эффективность лечения (врач)	0,8 ± 0,2	1,6 ± 0,3	0,6 ± 0,5	1,1 ± 0,6
ВАШ эффективность лечения (пациент)	1,1 ± 0,4	1,8 ± 0,16*	0,8 ± 0,6	1,2 ± 0,7

* – $p < 0,05$ между КТ 1 и 2.

Таблица 6

Эффективность терапии с препаратом ливолином форте у больных с НАСГ (3-й визит)

Эффективность терапии	Мнение	
	врача	пациента
Хорошая	22 (71)*	24 (77,4)
Удовлетворительная	7 (22,5)	6 (19,4)
Плохая	2 (6,5)	1 (3,2)

* – в скобках, %.

Литература

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1979.
2. Гундерманн К.И. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 2. С. 31–39.
3. Яковенко Э.П. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. 2003. № 10. С. 47–52.
4. James O.F.W. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis // Leuschner U., James O.F.W., Danczygier H. (eds.). Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordrecht, 2001. P. 34–39.
5. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение: Метод. пос. / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2004.
6. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастрол., гепатол., колопрокт. 2002. № 4. С. 21–25.
7. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 3. С. 2–7.

8. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. 2000. Т. 2. № 2. С. 41–45.

9. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. М., 1999. С. 486–497.

10. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: В 2 т. / Под ред. В.В. Митькова. М., 1996. Т 1.

