

Применение гепабене в лечении больных с гепатобилиарной патологией

Л.Ю. Ильченко

ГОУ ВПО Российский государственный
медицинский университет, Москва

Печень вовлечена во многие патологические процессы, реализующиеся преимущественно через метаболические и иммунные реакции. Среди механизмов, приводящих к дистрофии или гибели печёночных 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. Так, ответ на повреждение реализуется и через развитие иммунных реакций: активацию и нарушение взаимодействия иммунокомпетентных клеток, гиперпродукцию цитокинов, образование новых антигенов и аутоантител, а также активацию системы комплимента и др.

Несмотря на многообразие патогенетических механизмов повреждения, отмечены однонаправленные изменения, характеризующиеся развитием воспаления, нередко стеатозом и фиброзом печени разной степени выраженности. При этом естественное течение болезни с длительным отсутствием клинических проявлений и поздней диагностикой хронического гепатита или цирроза печени нередко отражает факт рутинной (повседневной) практики. У 15–20 % больных так и не удаётся установить этиологию хронического заболевания печени (ХЗП).

В тоже время в случаях выявления этиологических или провоцирующих факторов (гепатотропные вирусы, метаболические нарушения, аутоиммунные механизмы, гепатотоксичные лекарства, алкоголь или его суррогаты, токсины и др.) раннее проведение терапии может способствовать элиминации или прекращению воздействия иницирующих механизмов, замедлению прогрессирования ХЗП, улучшению качества и продолжительности жизни.

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

- щадящий режим;
- диета «по переносимости»;
- исключение приёма 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 сопутствующей патологии;
- диспансерное наблюдение.

В настоящее время достаточно разработана этиотропная терапия, применяемая в лечении вирусных поражений печени, являющаяся одновременно и патогенетической, т. е. направленной на уменьшение воспаления паренхимы печени и фиброза.

Эффективная патогенетическая терапия ХЗП невирусной этиологии менее разработана. Известно до 1000 препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, обладающих отдельными свойствами патогенетической направленности. Среди них выделяют так называемые гепатопротекторы – вещества, препятствующие повреждающему воздействию экзогенных или эндогенных факторов на печень, усиливающие её функцию и способствующие репаративным процессам в гепатоцитах. Однако, несмотря на значительный регистр лекарственных средств, ни один из существующих ныне препаратов не может соответствовать критериям «идеального» протектора, которые были сформулированы R. Preisig:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Терапия гепатопротекторами должна быть максимально продуманной и щадящей, направленной на купирование основных клинико-патогенетических синдромов (цитоллиза, холестаза и др.). Длительность лечения определяется активностью патологического процесса и стадией ХЗП. Применение оптимального гепатопротектора в лечении ХЗП направлено на улучшение следующих функций:

- мембрано-стабилизирующей;
- антиоксидантной;
- холатосинтетической;
- желчсекреторной;
- спазмолитической;
- анаболической;
- противовоспалительной;
- иммуномодулирующей.

Однако до настоящего времени современная фармакотерапия хронических поражений печени не располагает лекарственными препаратами в полной мере соответствующим этим требованиям.

Применяемые гепатопротекторы можно разделить на три самостоятельные группы: гомеопатические препараты, гепатопротекторы растительного и синтетического происхождения. При этом препараты растительного происхождения составляют основную часть лекарств этой группы, что в значительной степени связано с большим спектром действия, доступностью, а также минимальным количеством нежелательных явлений [1].

Среди невирусных поражений печени значительное место в этиологической структуре ХЗП занимают заболевания, обусловленные метаболическими нарушениями. Находясь в тесной анатомо-физиологической взаимосвязи, составляя единую гепатобилиарную систему, патологические изменения в печени нередко сопровождаются заболеваниями желчного пузыря и желчных протоков. Напротив, билиарные дисфункции сочетаются с нарушениями функции печени.

Одним из препаратов, корректирующих желчеобразование, желчевыделение и оказывающих гепатопротективный эффект, является гепабене – комбинированный фармпрепарат растительного происхождения. Гепабене представляет собой сочетание натуральных активных растительных компонентов: плодов расторопши пятнистой (*fructus silybi mariani*) со стандартизированным количеством флавоноидов (50 мг силимарина, из них не менее 22 мг – силибинин), и экстрактов дымянки аптечной (*fumaria officinalis*), содержащей не менее 4,13 мг алкалоидов дымянки аптечной в пересчёте на протопин.

Экстракт плодов расторопши, помимо протективного действия, оказывает мембраностабилизирующий, антиоксидантный, антифибротический, противовоспалительный эффекты. Вследствие этого препарат гепабене обособовано применяется при ХЗП различной этиологии.

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 РНК полимеразой, приводя к увеличению количества рибосом и повышенному синтезу структурных функциональных белков [2]. Он стимулирует синтез белка, способствует регенерации гепатоцитов, улучшая таким образом функцию печени при различных острых и хронических заболеваниях её и функциональных расстройств билиарного тракта. Подобными эффектами обладает силибинин, имеющий большую биологическую активность, по сравнению с силимарином.

Антиоксидантный эффект обусловлен взаимодействием силимарина со свободными радикалами в печени и превращением их в менее окислительные соединения, что приводит к уменьшению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и торможению дальнейшего разрушения клеточных структур. Силимарин, взаимодействуя с компонентами клеточной мембраны гепатоцита, предотвращает изменения её липидного слоя [3], 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 в водорастворимые токсины, 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. Наряду с этим, силибинин, являющийся одним из активных алкалоидов расторопши пятнистой, имеет фенольную структуру и обладает способностью улавливать свободные радикалы и эффективно прерывать патологический цикл перекисного окисления липидов; при этом он тормозит как образование малонового диальдегида, так и повышенное поглощение кислорода.

Антифибротическое действие силимарина связано с ингибированием NF- κ B, протеин киназы, замедлением активации звездчатых ретикулоцитов, а также снижением коллагенообразования [4].

Противовоспалительная активность препарата обусловлена ингибированием синтеза лейкотри-

енов и прерыванием 5-липоксигеназного пути воспаления. Показана выраженная ингибиторная активность в отношении лейкотриена B₄ (LTB₄), нуклеинового фактора κ B (NF- κ B) в эксперименте на культуре купферовских клеток.

Второй растительный компонент гепабене, содержащий алкалоиды фумарии, обладает спазмолитическим, холеретическим, холекинетическим и антилитолитическим эффектами. Протопин – основное действующее вещество дымянки аптечной увеличивает выработку эндогенного холецистокина и секретина, в норме регулирующих продукцию желчи, моторику желчевыводящих путей и работу сфинктерного аппарата. Применение дымянки аптечной приводит к нормализации как ослабленного, так и усиленного холереза, стабилизации дебита секретируемой желчи. Препарат обладает спазмолитическим эффектом, снижает тонус сфинктера Одди, предупреждает развитие конкrementов в протоковой системе, регулирует процессы желчевыделения, облегчая поступление желчи в кишечник. Кроме того, благодаря механизму обратной связи фумария снижает всасывание холестерина в кишечнике, секрецию холестерина в желчь и синтез холестерина в печени, что уменьшает литогенность желчи и нормализует её биохимический состав. Фумария опосредованно стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы, улучшает пищеварительные процессы, восстанавливает микробиоценоз кишечника.

Результаты многообразных позитивных воздействий гепабене явились обоснованием для его использования в гастроэнтерологии. 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. Препарат создан на основе натуральных продуктов и хорошо переносится больными. При соблюдении рекомендуемой схемы приёма побочных эффектов обычно не возникает. Среди нежелательных явлений (до 1 % случаев) может отмечаться послабляющее действие препарата, увеличение диуреза.

Клиническое применение гепабене у пациентов с заболеваниями печени и билиарной системы

Изучено применение гепабене у больных с жировым гепатозом [5, 6]. Показано быстрое купирование клинической симптоматики, улучшение сократительной способности желчного пузыря, нормализация его дебита, снижение содержания холестерина и липопротеидов низкой плотности. Длительность терапии (в течение 2–3 месяцев) зависела от степени выраженности выявленных нарушений. Терапевтический эффект гепабене у больных со стеатозом печени прямо коррелировал с продолжительностью курсового лечения.

Нередко функциональные нарушения билиарной системы предшествуют развитию ХЗП. При этом основной целью лечения больных с патологией билиарного тракта является восстановление нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы по протокам, а также нормализация моторной функции желчного пузыря, восстановление тонуса сфинктерного аппарата и давления в двенадцатиперстной кишке [7]. В исследованиях Ю.Н. Орловой и др., 2002 [8] установлено, что уже после двухнедельного приёма гепабене по 1 капсуле 3 раза в день у 75 % больных с гипокинезией желчного пузыря увеличивается фракция выброса в среднем на 6,7 мл.

Значительно чаще дисфункции желчного пузыря и анатомических сфинктеров являются сопут-

ствующим признаком заболеваний поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки или кишечника. Так, после холецистэктомии в 70–80 % случаев наблюдаются различные моторные нарушения билиарного тракта. Для большинства больных, перенесших холецистэктомию, характерна недостаточность сфинктера Одди с непрерывным истечением желчи в просвет двенадцатиперстной кишки; реже отмечается его спазм. Изучалось спазмолитическое влияние гепабене на сфинктер Одди у больных с постхолецистэктомическим синдромом [9]. Критерием эффективности препарата было нормализующее действие его на дуоденальную гипертензию за счёт увеличения холереза и поступления желчи в двенадцатиперстную кишку. Клиническая эффективность гепабене проявляется в значительном уменьшении болевого и диспепсического синдромов. Эти данные подтверждают целесообразность его назначения при билиарной недостаточности I–II степени [7].

Установлено, что после ваготомии в течение первых 6 мес. наблюдается выраженная гипотония желчных путей, желчного пузыря и сфинктера Одди. Резекция желудка с выключением из акта пищеварения части желудка и двенадцатиперстной кишки вызывает секреторные и моторно-эвакуаторные нарушения вследствие снижения продукции гормонов, в т. ч. холецистокинина-панкреозимина, мотилина. Возникшие при этом функциональные нарушения могут приобретать постоянный характер и при наличии литогенной желчи способствуют быстрому формированию желчных камней.

Исследования А.А. Ильченко и Ю.Н. Орловой, 2001 [10] продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность гепабене при назначении больным с хроническим холециститом и билиарным сладжем. Было выявлено, что препарат имеет выраженное холеретическое действие и нормализует сократительную функцию желчного пузыря, его целесообразно применять у пациентов с предкаменной стадией желчнокаменной болезни.

Исследования последних лет показали, что гепабене можно назначать лицам с различными формами билиарного сладжа, протекающего как самостоятельно, так и развившегося на фоне холестероза желчного пузыря [11–13]. В течение 7–14 дней у основной части больных купируются боли и диспепсический синдром, а при лечении от 1 до 2 мес. – в 60–100 % случаев исчезает билиарный сладж. Подобный эффект обусловлен, с одной стороны, способностью препарата улучшать деятельность сфинктерного аппарата желчных путей, а с другой – влиянием на литогенные свойства желчи в результате нормализации функции гепатоцитов.

Широкое распространение заболеваний печени различной этиологии (алкогольной, вирусной, обусловленной метаболическими нарушениями или гепатотоксическими лекарственными препаратами) привело к расширению клинического применения растительных гепатопротекторов [14–16].

Проведена оценка сравнительной эффективности гепабене у больных хроническими гепатитами алкогольной, вирусной этиологии и у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [17]. Применение гепабене у больных алкогольным стеатогепатитом в течение 4 недель сопровождалось снижением показателей клинико-биохимической активности заболевания. Получена нормализация содержания билирубина у больных неалкогольным стеатогепатитом, наметилось отчётливое снижение активности уровня аминотрансфераз при хроническом вирусном гепатите. Отмечена наибольшая эффективность препарата у больных хроническим гепатитом в сочетании с хроническим холециститом,

Печень и желчь — единая взаимозависимая система

ГЕПАБЕНЕ

Комбинированный гепатопротектор
с желчегонным и спазмолитическим действием

- При широком спектре заболеваний гепатобилиарной системы
- Высокая эффективность, доказанная клинически
- Растительные компоненты



ratiopharm

Немецкое качество. Доступная цена.



а также при наличии дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу.

Благодаря исследованиям последних лет, тщательному изучению переносимости и безопасности, а также подтверждению фармакологических эффектов возрос интерес к использованию растительных лекарственных препаратов, особенно в гериатрической и педиатрической практике [18].

Применение гепабене приводит к снижению клинико-биохимической активности у больных пожилого возраста при хронических поражениях печени алкогольной этиологии и метаболических сдвигах. Кроме этого, препарат устраняет нарушения моторно-эвакуаторной функции желчных путей: отмечено увеличение холереза и улучшение сократительной функции желчного пузыря [19].

Получены клинические данные о возможности использования гепабене в лечении токсико-метаболических поражений печени у детей [20]. Эффективность препарата нашла подтверждение в нормализации метаболических функций печени и восстановлении моторных нарушений желчного пузыря.

Анализ проведенных наблюдений за детьми с хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, признаками дисфункции билиарной системы, получавших гепабене, показал быстрое исчезновение абдоминального синдрома, а также проявлений билиарной недостаточности у 92 % больных [21].

Особый интерес представляют данные о влиянии гепабене на восстановление функциональных нарушений билиарной системы у детей с деформациями желчного пузыря и с наличием моторно-эвакуаторных нарушений билиарного тракта без признаков воспаления [22].

Последние годы особое внимание клиницистов привлечено к проблеме метаболического синдрома (МС), который представляет собой комплекс многих взаимосвязанных между собой факторов (инсулинорезистентность с относительной гиперинсулинемией, нарушение углеводного обмена, абдоминальное висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, микропротеинурия, гиперкоагуляция, гиперурикемия и/или подагра, неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП). Изучение состояния билиарной системы у больных показало, что желчный пузырь включается в патологический процесс при МС в виде холестероза желчного пузыря (ХЖП), причём нередко эту патологию можно наблюдать до развития НАЖБП. Установлена высокая частота (55,8 %) ХЖП в этой группе пациентов, что связано с изменением метаболизма липидов в печени, и как следствие – нарушением абсорбции и накоплению в стенке желчного пузыря эфиров холестерина из желчи, а также развитием дисфункций. У больных с МС, ассоциированным с НАЖБП, ХЖП, отмечен положительный эффект гепабене, а именно исчезновение основных клинических проявлений, восстановление моторно-эвакуаторной функции. Полученные данные явились основанием для включения препарата в комплексную терапию МС [23].

Новые грани применения препарата гепабене продемонстрированы в исследовании Н.М. Хомерики и С.Г. Хомерики, 2006 [24]. Проведена оценка гепатопротекторного эффекта гепабене у пациентов с язвенной болезнью 12-перстной кишки, получавших семидневную антихеликобактерную терапию (АХТ). Все больные основной группы, получавшие дополнительно препарат, отметили хорошую переносимость АХТ, что снизило частоту развития побочных эффектов элиминирующей терапии по сравнению с пациентами контрольной группы.

Таким образом, гепабене – комплексный препарат растительного происхождения, широко используемый при заболеваниях печени и билиарной

патологии [7, 14, 15, 17–19, 25]. Благодаря эффективности, разноплановой биологической активности, хорошей переносимости гепабене также целесообразно применять при сочетанной патологии органов пищеварения. Однако более обоснованные выводы следует делать после проведения рандомизированных сравнительных исследований.

Литератур

1. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология. Руководство для врачей. М.: МИА, 2000; 976.
2. Sonnenbichler J, Zettl I. Biochemical effects of the flavolignan silibinin on RNA, protein, and DNA synthesis in rat liver // Progn Clin Biol Res 1986; 213:319–331.
3. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silimarin of membrane alterations in acute CCl4 liver damage // J Appl Toxicol 1990; 10: 275–279.
4. Gebhardt R. Oxidative stress, plant-derived antioxidants and liver fibrosis // Planta Med 2002; 68: 289–296.
5. Авдошина С.П., Фавстова С.К., Хлюстина С.А. Эффективность препарата Гепабене в лечении билиарной патологии. Тезисы докладов IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: 2002; 10.
6. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2002; 4: 1: 30–31.
7. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.: «Анахарсис», 2006; 448.
8. Орлова Ю.Н., Вихрова Т.В., Сильвестрова С.Ю. Гепабене при холестерозе желчного пузыря в сочетании с билиарным сладжем. Материалы восьмой Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2002; 5: 106.
9. Агафонова Н.А. Состояние после холецистэктомии. Патогенез, клиника и лечение. Симпозиум «Механизмы регуляции желчеобразования и методы его коррекции». 2002; 9–11.
10. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Применение гепабене у больных хроническим холециститом. Материалы 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург, Гастро-2001». Гастрообюллетень. 2001; 2-3: 39.
11. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. Дисс...канд. мед. наук. М.: 2003; 115.
12. Орлова Ю.Н. Холестероз желчного пузыря. Клинико-сонографическое исследование / Дисс...канд. мед. наук. М.: 2004; 188.
13. Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г., Орлова Ю.Н. Холестероз желчного пузыря. М.: Гэотар-Медиа, 2007; 228.
14. Дегтярева И.И., Оседло Г.В., Скрипник И.Н. и др. Обоснование применения Гепабене для лечения больных с хроническими гепатитами токсической этиологии и жировой дистрофией печени в сочетании с хроническими заболеваниями желчного пузыря // Сучасна гастроентерологія 2001;3: 51–54.
15. Савельев В.С., Петухов В.А., Карапкин А.В., Фомин Д.К. Внепечёночные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // Болезни органов пищеварения 2002; 2: 62–69.
16. Петухов В.А. Результаты лечения внепечёночных билиарных дисфункций при липидном дистресс-синдроме // Consilium medicum. Приложение 2003; 3: 10–17.
17. Винницкая Е.В. Применение гепабене в лечении хронических гепатитов // Фарматека. 2004; 19/20: 91–96.
18. Григорьев П.Я. Гепабене: применение при заболеваниях печени у детей и взрослых // Практик. Врач. 1998; 13: 23–25.
19. Ильченко Л.Ю. Гепабене в лечении патологии гепатобилиарной системы у пожилых // Российский медицинский журнал. Приложение: Болезни органов пищеварения. 2003; 1: 24–27.
20. Соболева Н.Г., Сутовская Д.В., Варнавская Ю.А. Опыт применения Гепабене при билиарной патологии у детей. Материалы VII конгресса педиатров России: «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». 2002; 284–285.
21. Римарчук Г.В., Урсова Н.И. Эффективность Гепабене в терапии хронических гастродуоденитов, сочетающихся с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта. Тезисы докладов IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: 2002; 375.
22. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Румянцев И.В. Функциональные нарушения билиарной системы у детей с деформациями желчного пузыря // Русский медицинский журнал. 2003; 11: 3: 171–172.
23. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Самсонова Н.Г. Применение Гепабене в лечении холестероза желчного пузыря и стеатогепатита у больных с метаболическим синдромом // Трудный пациент. 2007; 6–7: 5–9.
24. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Возможность применения комбинированного гепатопротектора Гепабене при антихеликобактерной терапии // Фарматека 2006; 12: 127: 62–68.
25. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: «Анахарсис», 2004; 200.