

УДК 616.36–002.2–022.6–08:615.244

**Э.И. Белобородова, А.И. Венгеровский,
И.К. Лившиц, Е.В. Белобородова,
В.А. Бурковская, Д.И. Кузьменко, И.Л. Пурлик**

E-mail: AkimovaLA@yandex.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ЛИПРОКСОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Сибирский государственный медицинский
университет Росздрава, г. Томск

Заболевания гепатобилиарной системы являются одной из наиболее распространенных патологий органов пищеварения, имеющих тенденцию к росту. Ежегодно число больных, страдающих этими заболеваниями, увеличивается на 15-30%. В настоящее время практическое здравоохранение сталкивается с серьезной проблемой колоссального распространения среди населения гепатотропных HCV и HBV инфекций, злоупотребления алкоголем, применения потенциально гепатотоксических лекарственных средств, распространения токсикомании и наркомании [1]. Все это определяет настоятельную необходимость всестороннего изучения проблемы хронических заболеваний печени и внедрения в практику здравоохранения новых методов их лечения, в том числе сочетаний этиотропной и патогенетической терапии [2, 3].

Для лечения хронических гепатитов применяют гепатопротективные средства, хотя известные гепатопротекторы имеют невысокую терапевтическую активность, не лишены побочных эффектов, что ограничивает их назначение.

На кафедре фармакологии Сибирского государственного медицинского университета создано комплексное средство липроксол, состоящее из оригинальных гепатопротекторов – препарата фосфолипидной

природы эплира и лохеина, содержащего полифенолы. Эплир эффективнее других гепатопротекторов устраняет нарушения антитоксической функции печени, что обусловлено его репаративным влиянием на мембраны гепатоцитов за счет входящих в состав эплира фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина [4]. Лохеин превосходит эплир и силимарин (карсил) по антиоксидантной активности [5]. В эксперименте доказано, что эплир и лохеин взаимно потенцируют гепатопротективный эффект друг друга. Липроксол в большей степени, чем его ингредиенты, сдерживает при моделях токсического гепатита образование продуктов липопероксидации, инактивирует цитохрома Р-450, улучшает экскреторную функцию печени [6]. Показано, что липроксол в дозе 2 г 3 раза в день при курсовом применении обладает гепатопротективной активностью у пациентов хроническим гепатитом различной этиологии, хорошо переносится и не вызывает никаких побочных эффектов [7].

В настоящее время единственным способом этиотропного лечения хронического вирусного гепатита С с доказанной эффективностью является применение интерферонов. Добавление гепатопротекторов к интерферонотерапии не только сопровождается более быстрой нормализацией биохимических показателей, но и потенцирует противовирусный эффект [8]. Эти данные позволили нам предположить, что сочетание интерферона с отечественным гепатопротектором липроксолом окажет более выраженное терапевтическое действие при хроническом вирусном гепатите С (ХГ-С) в клинике.

Цель проводимого исследования состояла в оценке эффективности и переносимости противовирусной терапии в сочетании ее с липроксолом при ХГ-С.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 40 больных ХГ-С в возрасте 20-40 лет, из которых мужчин было 32, женщин – 8. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и давности заболевания. Пациенты I группы (20 больных) получали стандартную противовирусную терапию в сочетании с гепатопротектором липроксолом на протяжении 12 месяцев. Противовирусная терапия включала в себя ин-

терферон- α -2a – реаферон в дозе 3 млн ед 3 раза в неделю в сочетании с рибавирином в дозе 800-1000 мг в сутки в зависимости от массы тела. Липроксол назначался в дозе 2 г 3 раза в день в течение 3 месяцев. II группу больных ХГ-С (контрольная) составляли 20 пациентов, которые получали аналогичный стандартный курс противовирусного лечения без сочетания с гепатопротектором.

Верификация диагноза ХГ-С проводилась всем больным на основании клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-биологических (ИФА, ПЦР) и гистологических исследований.

Всем пациентам в исследовании была проведена оценка активности ПОЛ путем определения конечного продукта липопероксидации – малонового диальдегида (МДА). Реакция проведена с помощью теста с тиобарбитуровой кислотой [9]. Комплексное обследование больных проходило до назначения терапии, через один и три месяца после начала лечения.

Биохимические показатели представлялись в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости различия средних значений показателей до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости критерия принимался равным 0,05. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости, меньшем критического ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уже через месяц терапии при оценке субъективного статуса пациентов была отмечена более выраженная положительная динамика в I группе больных по сравнению с контролем (II группа). В первую

очередь это касалось астенического синдрома. На слабость и повышенную утомляемость жаловались 80% больных II группы. Данное число пациентов было таковым и до начала лечения. В I же группе астенический синдром был установлен только у 44% пациентов, при этом до начала лечения число больных с данными жалобами составляло 77%. Ощущение тяжести в правом подреберье через месяц терапии сохранялось у 30% больных II группы, тогда как у пациентов I группы оно не регистрировалось. У больных I группы через месяц лечения был полностью купирован диспепсический симптомокомплекс: тошнота и снижение аппетита, а при назначении только противовирусной терапии (II группа) проявления диспепсического синдрома наблюдались даже в большем числе случаев, чем до начала лечения.

Положительная динамика в объективном статусе больных, в первую очередь, отмечалась в уменьшении и нормализации размеров печени, что наблюдалось в равной степени у пациентов I и II групп. Болезненность печени при пальпации сохранялась у 40% пациентов II группы и лишь у 10% – I группы.

До лечения отмечалось повышение активности печеночных ферментов у всех больных I группы и у 90% больных II группы. На фоне терапии к концу 3-го месяца лечения синдром цитолиза был купирован у большинства пациентов (табл.). В I группе активность аминотрансфераз через 3 месяца терапии нормализовалась у 95% пациентов, а во II группе – у 80% ($p < 0,05$). Положительная динамика выявлена и со стороны синдрома мезенхимального воспаления. Тимоловая проба нормализовалась у 75% больных II группы, у 90% пациентов I группы. Кроме того, при противовирусной терапии в сочетании с липроксом было отмечено улучшение белково-синтети-

Таблица

Динамика биохимических показателей при комбинированной противовирусной терапии в сочетании с липроксом в течение 3 месяцев лечения ($m \pm M$)

Показатели \ Группы	Норма	I группа (n=20)		II группа (n=20)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АСТ (ед/л)	40	87,5 $\pm$ 28,1	29,7 $\pm$ 5,0*	82,0 $\pm$ 24,8	38,8 $\pm$ 4,9
АЛТ (ед/л)	40	110,2 $\pm$ 21,2	39,2 $\pm$ 3,0**	115,2 $\pm$ 17,5	48,1 $\pm$ 8,9**
Общий билирубин (мкмоль/л)	6,8-21,5	12,1 $\pm$ 1,5	10,4 $\pm$ 1,2	15,9 $\pm$ 3,4	15,4 $\pm$ 2,5
Прямой билирубин (мкмоль/л)	до 5,1	10,1 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,5
Общий белок (г/л)	65-80	74,7 $\pm$ 1,6	76,6 $\pm$ 1,2	74,3 $\pm$ 1,7	76,3 $\pm$ 1,3
Альбумины (г/л)	35-50	40,5 $\pm$ 0,4	43,2 $\pm$ 0,6**	40,3 $\pm$ 0,9	42,0 $\pm$ 0,3
Тимоловая проба (ед)	до 4	4,7 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,3*	3,9 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,5
ЩФ (ед/л)	190	200,0 $\pm$ 17,7	143,0 $\pm$ 4,5	198,0 $\pm$ 17,8	168,3 $\pm$ 2,8
γ -ГТТ (ед/л)	40	47,3 $\pm$ 5,0	33,4 $\pm$ 2,7*	53,4 $\pm$ 6,9	41,9 $\pm$ 3,5
ПТИ (%)	80-105	93,9 $\pm$ 2,7	98,9 $\pm$ 0,9	96,5 $\pm$ 3,7	97,7 $\pm$ 1,3
Фибриноген (г/л)	2-4	3,0 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,1
МДА (моль/л)	до 4	5,1 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,4*	4,8 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,5

Примечание: статистически значимые различия до и после лечения (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

ческой функции печени со статистически значимым увеличением уровня альбумина через 3 месяца терапии ($p < 0,05$).

Анализ крови на наличие МДА показал более выраженное снижение активности ПОЛ при лечении противовирусными препаратами в сочетании с липроксом в сравнении с назначением только стандартного курса лечения. Так, в I группе МДА снизился более чем в 2 раза, тогда как во II группе – 1,2 раза ($p < 0,05$).

Ранний вирусологический ответ через 3 месяца терапии был проанализирован у всех больных: в I группе он составил 70%, во II группе – 65%. Статистически значимой разницы в частоте достижения вирусологического ответа при сравнении I и II групп больных не отмечалось.

В ходе курации пациентов мы столкнулись с хорошо известными побочными эффектами интерферонотерапии. У 40% пациентов II группы был отмечен выраженный и пролонгированный гриппоподобный синдром (до лечения терапии), что сопровождалось выраженной слабостью. У пациентов I группы гриппоподобный синдром проявлялся в статистически значимо меньшем количестве случаев – у 10% больных и только в ответ на первые 1-2 инъекции реаферона. У 5 пациентов (25%) II группы были выявлены раздражительность, депрессивное состояние, у 4 больных (20%) – аллергические реакции, у 2 пациентов (10%) диагностирована алопеция. Из-за побочных проявлений 2 пациента II группы отказались от продолжения терапии. В I группе ни у одного пациента не возникли вышеописанные эффекты интерферонотерапии. В течение 3 месяцев лечения во II группе снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов наблюдалось у 50% больных. Двум пациентам потребовалось временно уменьшить дозу реаферона. У пациентов I группы число тромбоцитов и лейкоцитов снижалось в меньшей степени и ни в одном случае не потребовалось изменения режима применения противовирусных препаратов.

ВЫВОДЫ

Применение отечественного гепатопротектора липроксол в комплексной терапии со стандартными противовирусными препаратами у больных хроническим вирусным гепатитом С повышает ее эффективность и переносимость, статистически значимо снижая частоту побочных реакций интерферонотерапии, что значительно повышает комплаентность больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов / Е.А. Ушкалова // Фармотека. – 2004. – №6. – С. 45-55.
2. Ивашкин В.Т. Новый шанс победить гепатит С / В.Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – №2. – С. 25-28.
3. Treatment of chronic C with of a multicentrale randomized study 80 patients / P.E. Quenean, F. Osaer, J.P. Bronowicki et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2001. – Vol. 13, №2. – P. 143-147.
4. Новые гепатопротекторы противовоспалительные препараты пелоидов / А.С. Саратиков, В.А. Бурковская, А.И. Венгеровский, Е.К. Каракулова. – Томск: Изд-во ТГУ, 2004. – 178 с.
5. Саратиков А.С. Экстракт солянки холмовой (лохеин) – эффективная защита печени / А.С. Саратиков, А.И. Венгеровский, В.С. Чучалин. – Томск: STT, 2000. – 114 с.
6. Литвиненко Ю.А. Эффективность совместного применения гепатопротекторов при экспериментальном остром токсическом гепатите: Дисс. ... канд. мед. наук / Ю.А. Литвиненко. – Томск, 2003. – 130 с.
7. Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Лившиц И.К., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Кузьменко Д.И. Эффективность лечения гепатопротектором липроксом у больных хроническими заболеваниями печени // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №4. – С. 63-68.
8. Тельных Ю.В., Маевская М.В., Глушенков Д.В. Применение гепатопротектора Giver pro в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом С // Клиническая медицина. – 2008. – №11. – С. 60-62.
9. Владимиров Ю.А., Арчаков А.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Медицина, 1979. – 258 с.

USING DOMESTIC HEPATIC PROTECTOR LIPROKSOL IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS HAVING CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Ye.I. Beloborodova, A.I. Vengerovski,
I.K. Livshits, Ye.V. Beloborodova,
V.A. Bourkovskaya, D.I. Kouzmenko, I.L. Pourlik

SUMMARY

Clinical manifestations, laboratory markers, character and frequency of side effects in 20 patients having chronic viral hepatitis C (KhG-C) who took standard antiviral therapy of reafiron combined with ribavirin including domestic vegetable hepatic protector liproksol were analyzed. Domestic hepatic protector liproksol while used with standard antiviral drugs was revealed to improve therapy tolerance and functional status of the liver, significantly decreasing side effects frequency of interferon therapy.

Key words: KhG-C, domestic hepatic protector liproksol, clinical manifestations, biochemical indices, interferon therapy complications.

Поступила в редакцию 01.09.2009 г.