



І.А. Коруля, І.Я. Лопух, О.М. Герасименко

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, Київ

Сучасні можливості лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю

Розглянуто причини, механізми виникнення та особливості клінічної картини діареї при синдромі подразненого кишечника. Висвітлено сучасні підходи до встановлення діагнозу та лікування хворих із синдромом подразненого кишечника з діареєю.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, діарея, лікування, антагоністи 5-НТ₃-рецепторів, лоперамід.

Синдром подразненого кишечника (СПК) залишається одним з найпоширеніших захворювань, на яке страждає 11 % дорослої populacji [5].

Діагностика СПК часто є складним завданням, оскільки досі відсутні надійні біомаркери або діагностичні тести, на підставі яких можна було б відразу встановити діагноз СПК. Етіологія та патогенез СПК ще остаточно не з'ясовані. Основними етіологічними чинниками СПК вважають генетичну схильність, психоемоційний стрес, перенесені кишкові інфекції та ін. У 7 рандомізованих клінічних випробуваннях встановлено, що перенесені раніше інфекційні гастроентерити підвищують ризик розвитку СПК у 7,3 разу, а вірусні гастроентерити — в 11 разів [3]. Після перенесеної гострої кишкової інфекції найчастіше розвивається СПК з переважанням діареї.

Головними патогенетичними чинниками розвитку СПК традиційно вважають порушення моторної функції кишечника та вісцеральну гіперчутливість.

Порушення вегетативної іннервації внутрішніх органів виявляють приблизно у чверті випадків СПК. Встановлено, що вагусна дисфункція асоційована з СПК з переважанням закрепів, тоді як у пацієнтів з домінуванням діареї частіше виявляють симпатичну адренергічну дисфункцію.

Механізми виникнення діареї при СПК залишаються недостатньо вивченими. Виявлено, що у таких хворих наявне підсилення пропульсивної моторики кишечника, що призводить до прискорення транзиту кишкового вмісту. Порушення моторики може бути пов'язане з порушенням вісцеральної чутливості (підвищена чутливість рецептурного апарату стінки кишечника до розтягнення), в результаті чого позиви на дефекацію у таких пацієнтів можуть виникати при нижчому, ніж у здорових осіб, порозі збудливості цих рецепторів. Додаткову роль можуть відігравати розлади всмоктування коротколанцюгових жирних кислот унаслідок швидкого транзиту по тонкій кишці з наступним порушенням абсорбції води та електролітів у товстій кишці.

Є дані про те, що при діарейній формі СПК відбувається дисрегуляція щільних міжклітинних контактів слизової оболонки порожньої кишки, яка виникає під впливом опасистих клітин [1, 9].

Клінічна картина діареї при СПК має певні особливості. Діарея не супроводжується збільшенням об'єму кишкового вмісту, тому маса калу зазвичай не перевищує 200 г/добу. Важливо, що діарея відсутня в нічний час, виникає зазвичай у ранкові години, переважно після сніданку (як результат стимуляції перистальтики кишечника внаслідок шлунково-тоfstокишкового рефлексу). Оскільки посилення кишкової перистальтики у хворих з СПК часто поєднується з підвищеним газоутворенням, то позиви на дефекацію у таких пацієнтів набувають імпера-

тивного характеру, що знайшло відображення в назві morning rush syndrome (синдром ранкової бурі). Частота актів дефекації (зазвичай з короткими інтервалами) не перевищує у більшості хворих 2–4 рази на добу, а калові маси не містять домішків крові або гною.

Установлює діагноз СПК практичний лікар, який безпосередньо контактує з пацієнтом, оцінює характер симптомів відповідно до спеціально розроблених діагностичних критеріїв (Римські критерії I, II, III), які допомагають встановити цей діагноз вже при першому знайомстві з хворим.

Згідно з Римськими критеріями III діагноз СПК можна запідозрити, якщо протягом 12 тиж протягом останніх 6 міс абдомінальний дискомфорт або біль поєднується з двома з трьох симптомів: 1) полегшення після дефекації; 2) зміна частоти дефекації; 3) зміна консистенції випорожнення. В американських національних рекомендаціях щодо СПК подано простіше визначення: «абдомінальний біль або дискомфорт у поєднанні з порушеннями випорожнення протягом не менше ніж 3 міс». Поділ СПК на субтипи ґрунтується не на частоті, а на консистенції випорожнення (згідно з Брістольською шкалою). Виділяють СПК з діареєю (СПК-Д), СПК із закрепами (СПК-З), СПК-змішаний тип (СПК-Зм) та СПК-невизначений тип.

На думку багатьох провідних гастроентерологів, за відсутності симптомів органічної патології або біохімічних аномалій, які могли б насторожити лікаря та вимагали б проведення додаткових досліджень, первинний діагноз СПК слід встановлювати анамнестично на основі Римських критеріїв III, які забезпечують правильний діагноз у більшості випадків. Ураховуючи це, сучасне визначення СПК таке: «синдром подразненого кишечника — це поширена біопсихосоціальна функціональна патологія, діагностика якої ґрунтується на клінічній оцінці стійкої сукупності симптомів (Римські критерії I, II, III), які належать до дистальних відділів кишечника, обмежена виключенням тривожних симптомів, органічних захворювань та необхідністю повторного перегляду діагнозу за результатами первинного курсу терапії». Головною зміною в новому діагностичному алгоритмі при СПК є обов'язкове тестування на целіакію всіх хворих, які відповідають критеріям СПК-Д та СПК-Зм. Крім того, в новому алгоритмі наголошується на недостатній інформативності стандартних діагностичних тестів та візуалізаційних досліджень.

В останніх клінічних рекомендаціях Американського коледжу гастроентерології та Британського товариства гастроентерології, а також у

Глобальних рекомендаціях із СПК, опублікованих Всесвітньою гастроентерологічною організацією у 2009 р., наголошено, що «пацієнти, які повністю відповідають симптоматичним критеріям СПК та не мають тривожних симптомів, перед встановленням діагнозу потребують лише мінімального додаткового обстеження».

За наявності стійкого діарейного синдрому, високої частоти целіакії або паразитарних захворювань необхідно провести дослідження на глютену ентеропатію (антитіла до ТТГ2, антитіла до дезамінованих пептидів гліадину), аналіз калу для виявлення паразитарних захворювань та колоноскопію (при хронічному діарейному синдромі). За відсутності відхилень від нормальних показників діагноз СПК буде найімовірнішим.

Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями лікування хворих на СПК є переважно симптоматичним та спрямоване на усунення чи зменшення симптоматики у пацієнтів. Така терапія лише частково впливає на патогенетичні чинники розвитку СПК [1].

Програма лікування СПК складається з двох етапів — первинного курсу та наступної базової терапії. Метою первинного курсу лікування є ліквідація симптомів захворювання та перевірка *ex juvantibus* правильності встановлення діагнозу, що виключає необхідність подальшого пошуку органічної патології та проведення додаткових діагностичних процедур. Тривалість первинного курсу лікування становить не менше ніж 6–8 тиж, базової терапії — 1–3 міс. Вибір програми визначається кількома чинниками і залежить від провідного симптому (біль, метеоризм, діарея, закреп), його тяжкості та впливу на якість життя, а також від характеру поведінки пацієнта та його психічного стану.

Важливим моментом в успішному лікуванні пацієнтів із СПК залишаються довірливі стосунки лікаря з пацієнтом. Більшість незадовільних результатів лікування хворих на СПК зумовлені їх ігноруванням або недостатньою увагою до них (D. Drossman, 2012).

Ефективним терапевтичним підходом до лікування хворих із СПК є дотримання дієтичних рекомендацій. На сьогодні виділяють три специфічні групи харчових речовин, вплив яких доведено або які, як припускають, можуть спричинити розвиток інтестинальних симптомів у пацієнтів із СПК: 1) харчові ферментуючі оліго-, ди-, моносахариди та поліоли (так звані FODMAPs), які спричиняють розтягнення кишкового просвіту; 2) хімічні компоненти їжі, які потенційно стимулюють ентеральну нервову систему; 3) глютен, який може спричинити симптоми у пацієнтів без целіакії за невідомими механізмами.

Доказова база ефективності дієт з низьким вмістом FODMAPs ґрунтується на даних провокаційних та непровакаційних, обсерваційних, порівняльних та рандомізованих контрольованих досліджень [2, 4]. Використання при СПК дієти FODMAPs дає змогу вірогідно знизити частоту таких симптомів, як здуття, флатуленція та абдомінальний біль.

Ефективна психоемоційна корекція може усунути патогенетичні чинники формування СПК, ураховуючи психосоматичний характер СПК у більшості хворих. З цією метою можна застосовувати методи психокорекції та відповідні препарати (антидепресанти, нейролептики, анксиолітики, седативні засоби). При застосуванні цього напряму лікування слід застосовувати індивідуальний підхід до вибору методів психокорекції.

Зважаючи на доведену роль кишкової мікрофлори у пацієнтів з СПК, наявність постінфекційної форми СПК, можливим напрямом патогенетичного лікування можна вважати корекцію дисбіотичних порушень. Для цього можна застосовувати кишкові антибіотики (рифаксимін), кишкові антисептики, пробіотики та пребіотики.

До лікарських засобів, які нормалізують функцію кишечника у хворих з СПК-Д, належать агоністи опіюїдних рецепторів, антагоністи 5-НТ₃-рецепторів.

Групою препаратів, на які покладали надії щодо лікування СПК-Д, є антагоністи 5-НТ₃-рецепторів (алосетрон, силансетрон, ондансетрон, гранісетрон та ін.). Препарати цієї групи свого часу стали причиною гострої полеміки між гастроентерологами. Ці засоби зменшують частоту актів дефекації та об'єм випорожнення за рахунок гальмування секреції води та електролітів у кишечнику, гальмування моторики товстої кишки та зниження вісцеральної гіперчутливості. Останній механізм має важливе значення при лікуванні хворих з СПК. Проте надії себе виправдали. Алосетрон з'явився на фармацевтичному ринку США в 2000 р., але вже наприкінці року його реалізацію було призупинено у зв'язку з високою частотою виникнення закрепів (до 19–40 %) та зростанням ризику розвитку ішемічного коліту (в 1 із 750 хворих, які приймали препарат). у 2002 р., незважаючи на протести деяких провідних гастроентерологів, застосування алосетрону було знову дозволено за умови, що його можна призначати лише у випадку резистентної форми діарейного варіанта СПК у жінок під контролем лікаря [12].

До групи добре відомих антидіарейних засобів належать агоністи μ -опіюїдних рецепторів. Їх можна зарахувати до найдавніших лікарських препаратів взагалі. Так, насіння опійного маку було знайдено під час археологічних розкопок (знайдені предмети відносилися до 5500 р. до н. е. Гіппократ (460–330 рр. до н. е.) застосовував препарати опію для лікування діареї. З 1971 р. основне місце в цій групі зайняли синтетичні опіати (лоперамід).

Лоперамід (оригінальний препарат — «Імодіум», капсули по 2 мг, виробництва «Янссен Сілаг», Франція) вибірково накопичується в гладеньком'язових структурах та нервових сплетеннях стінки кишечника, на відміну від морфіну не надходить до системного кровотоку, незважаючи на всмоктування в кишечнику. Це пов'язане з тим, що по системі ворітної вени лоперамід надходить до печінки, де він інтенсивно метаболізується та кон'югується, після чого екскретується з жовчю. В результаті швидкого та майже повного метаболізму при першому проходженні крізь печінку в крові визначаються дуже низькі рівні препарату (до 0,3% від прийнятої дози). Тому лоперамід на відміну від інших опіатів практично не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та не дає центральних побічних ефектів.

Основний механізм дії лопераміду пов'язаний з уповільненням моторики кишечника внаслідок інгібування пресинаптичного вивільнення ацетилхоліну та пригнічення II фази мігруючого моторного комплексу. Крім того, він підвищує тонус анального сфінктера, зменшує секрецію слизу в товстій кишці, підвищує абсорбцію води та електролітів у кишечнику. Пізніше встановлено, що лоперамід також знижує секрецію в ньому води та електролітів, реалізуючи цей ефект як через опіатні, так і через неопіатні рецептори. Крім того, препарат інгібує кишкову секрецію за рахунок пригнічення кальмодуліну та блокади кальцієвих каналів, а також пригнічення ефектів кишкових пептидів та нейромедіаторів, які посилюють проникність плазматичних мембран [7, 8]. Незважаючи на можливість застосування лопераміду у високих дозах (до 16 мг/добу), необхідне суворе титрування дози з початковим призначенням низьких доз та поступовим їх підвищенням [6].

Таким чином, незважаючи на інтенсивні наукові пошуки, лоперамід на сьогодні залишається препаратом першої лінії в лікуванні пацієнтів із СПК з діареєю.

Список літератури

1. Степанов Ю.М., Будзак І.Я. Нові погляди на механізми розвитку синдрому подразненого кишечника та реальність їх корекції // Сучасна гастроентерол.— 2012.— № 5 (67).— С. 61—66.
2. Ткач С.М. XX Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя // Сучасна гастроентерол.— 2012.— № 6 (68).— С. 112—120.
3. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний // Здоров'я України.— 2012.— № 2 (24).— С. 26—29.
4. Ткач С.М., Сизенко А.К. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженной кишки // Сучасна гастроентерол.— 2013.— № 2 (70).— С. 119—129.
5. Харченко Н.В., Опанасюк Н.Д., Лопух И.Я. и др. Информация о 20-й Европейской гастроэнтерологической неделе 2012 // Здоров'я України.— 2012.— № 4.— С. 8—12.
6. Шептулин А.А. Новые возможности лечения хронической диареи // РЖГТК.— 2008.— № 3.— С. 62—65.
7. Farthing M.J.G. Antisecretory drugs for diarrheal disease // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Ed. by C.D. Scarpignato, F. Mario.— Basel, 2006.— P. 74—93.
8. Lembo A. Peripheral opioids for functional GI disease: a reappraisal // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Ed. by C.D. Scarpignato, F. Mario.— Basel, 2006.— P. 151—164.
9. Martinez C., Vicario M., Ramos L. et al. The jejunum of diarrhea predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations // Am. J. Gastroenterol.— 2012.— Vol. 107 (5).— P. 736—746.
10. Okumura T. Tests to detect GI motility disorders and GI sensation in irritable bowel syndrome // Nippon Rinsho.— 2006.— Vol. 64 (8).— P. 1457—1460.
11. Serghini M., Karoui S., Boubaker J., Filali A. Postinfectious irritable bowel syndrome // Tunis Med.— 2012.— Vol. 90 (3).— P. 205—213.
12. Tonini M., Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Ed. by C.D. Scarpignato, F. Mario.— Basel, 2006.— P. 95—113.

И.А. Коруля, И.Я. Лопух, О.Н. Герасименко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Современные возможности лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей

Рассмотрены причины, механизмы возникновения и особенности клинической картины диареи при синдроме раздраженного кишечника. Освещены современные подходы к постановке диагноза и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника с диареей.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диарея, лечение, антагонисты 5-HT₃-рецепторов, лоперамид.

I.A. Korulia, I.Ya. Lopukh, O.M. Gerasymenko

P.L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

The modern capabilities for the treatment of patients with irritable bowel syndrome and diarrhea

The authors considered the causes, mechanisms of onset and peculiarities of the clinical course of diarrhea at irritable bowel syndrome. The current approaches to the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome patients with diarrhea have been elucidated.

Key words: irritable bowel syndrome, diarrhea, treatment, antagonists of 5-HT₃-receptors, loperamide. □

Контактна інформація

Коруля Ірина Анатоліївна, к. мед. н., асистент кафедри 004201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКЛ № 8, кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО
Тел. (44) 432-04-73

Стаття надійшла до редакції 23 травня 2013 р.



Н.Б. Губергриц¹, С.Н. Лящук²

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

² Институт физико-органической химии и углехимии имени Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк

К вопросу о формах выпуска препарата «Гепадиф®»

Приведено клиническое и биохимическое обоснование состава пероральной и парентеральной форм препарата «Гепадиф®»: проанализирована целесообразность различий в составе этих форм с точки зрения растворимости, биодоступности, фармакокинетики и клинической эффективности.

Ключевые слова: «Гепадиф®», карнитин, оротовая кислота, растворимость, фармакокинетика.

Препарат «Гепадиф®» широко применяют в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Он известен врачам как эффективное и безопасное средство терапии [3, 4, 9]. Однако у врачей нередко возникают следующие вопросы:

- Почему формы выпуска препарата «Гепадиф®» (пероральная и парентеральная) отличаются по составу (разное количество карнитина, разные соли карнитина, рибофлавин включен только в пероральную форму)?
- Обязательно ли вначале назначать «Гепадиф®» внутривенно, а только затем *per os*?
- Почему при внутривенном введении препарата необходимо растворять порошок именно в глюкозе?
- Почему прием пероральной формы должен быть длительным?

Как метко подметил Б. Шоу, «нельзя стать узким специалистом, не став в строгом смысле болваном». В связи с необходимостью понимания клинических аспектов разных форм выпуска препарата «Гепадиф®» проф. Н.Б. Губергриц обратилась за объяснением к химику-органику — ст. науч. сотр. С.Н. Лящук, работающему с биохимическими объектами.

Одна капсула препарата «Гепадиф®» содержит: 150 мг карнитина оротата (такая доза эквивалентна 73,8 мг оротовой кислоты и 76,2 мг карнитина), 12,5 мг антиоксической фракции экстракта печени, 2,5 мг аденина гидрохлорида, 25 мг пиридоксина гидрохлорида, 0,125 мг цианокобаламина и 0,5 мг рибофлавина. В одном

флаконе доза карнитина оротата выше — 300 мг (такая доза эквивалентна 147,6 мг оротовой кислоты и 152,4 мг карнитина). Кроме того, в одном флаконе содержится 184 мг карнитина гидрохлорида (что эквивалентно 150 мг карнитина), 25 мг антиоксической фракции экстракта печени, 25 мг пиридоксина гидрохлорида, 0,25 мг цианокобаламина и 5 мг аденозина.

На наш взгляд, главным компонентом обеих форм препарата «Гепадиф®» является карнитина оротат. Конечно, введение в организм двух витаминopodobных соединений (карнитина — витамина В₁₁, и оротовой кислоты — витамина В₁₃) кажется весьма заманчивым, тем более что они участвуют в процессах синтеза соответственно белков и ДНК (РНК). Каждое из этих соединений имеет свою фармакокинетику, практически не оказывает побочного действия, за исключением редких случаев непереносимости, образуется и содержится в организме в небольшом количестве. Однако по химическим свойствам эти соединения отличаются.

L-карнитин (L-3-гидрокси-4-N-(триметил-амоний)-масляная кислота) рассматривают как производное γ -аминомасляной кислоты.

Важнейшей функцией L-карнитина является роль «челнока» в процессе образования ацетил-КоА из жирных кислот. Поскольку активация жирных кислот и их окисление пространственно разделены, в клетке функционирует механизм переноса длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс митохондрий с участием карнитина и ферментной системы. В митохон-

дриях происходит β -окисление жирных кислот и конечным продуктом этого процесса является АТФ, которая образуется в цикле Кребса [10]. Этим функция карнитина как «сжигателя» жира не ограничивается. Он активизирует распад жиров, стимулирует окисление жирных кислот, участвует в их транспортировке в митохондрии, уменьшая накопление жира в тканях [7]. Кроме того, карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности в крови [4].

Еще одной важнейшей функцией карнитина является детоксикация органических кислот и ксенобиотиков. Она заключается в удалении биогенных «шлаков», накапливающихся в митохондриях при окислении жиров, а также ксенобиотиков. Карнитин эффективен при алкогольной, лекарственной интоксикации и интоксикации, вызванной ксенобиотиками [7].

В эксперименте и на практике в спортивной медицине установлен анаболический эффект L-карнитина. Вероятно, этот эффект реализуется путем участия в метаболизме фосфолипидов. Это также важно для объяснения цитопротекторного действия L-карнитина. Например, «Гепадиф®», основным компонентом которого является L-карнитин, успешно используется в клинической практике в качестве гепатопротектора [2, 9]. L-карнитин участвует в синтезе некоторых аминокислот, повышает работоспособность, ускоряет рост и регенерацию тканей, способствует увеличению мышечной массы и силы мышц [1, 7, 10].

Карнитин оказывает выраженное противогипоксическое действие, что доказано на различных экспериментальных моделях гипоксических состояний у животных [5].

Рассмотрим биохимические свойства карнитина. Он имеет оптически активный центр и существует в виде двух пространственных изомеров — L-карнитина и D-карнитина. Биологически активным действием обладает только L-карнитин, который выявляют в природных источниках. D-карнитин конкурирует с L-карнитином, нарушает его синтез в печени, препятствует проник-

новению в миокард, мышечную ткань, почки. В связи с этим D-карнитин и смесь D- и L-карнитина для производства фармацевтических препаратов не используется [8, 10, 14, 15].

L-карнитин — это фактически внутренняя соль (полярное соединение, имеющее положительно заряженный центр (атом азота) и отрицательно заряженную группу — карбоксил ($\text{COO}(-)$). Такая диполярная структура должна хорошо растворяться в воде и гораздо хуже — в неводной среде (жировая ткань и мембраны клеток), и это действительно так. Необходимость перевода L-карнитина в гидрохлорид согласно схеме (рис. 1) связана именно с тем, что в такой солевой форме наблюдается более «компактное разделение» зарядов, что уменьшает дипольный момент. Это способствует лучшей растворимости в неводной среде. В принципе этот процесс может происходить и в желудке, где есть кислая среда ($\text{pH} < 7$). Поэтому можно принимать перорально как сам карнитин, так и его гидрохлорид.

Карнитина гидрохлорид в любом случае предпочтительней. Следует учесть, что он лучше растворяется в 5% водном растворе глюкозы, поэтому при его парентеральном введении рекомендуют содержимое флакона (порошок) разводить именно в растворе глюкозы, которая, кроме того, является универсальным источником энергии для обеспечения метаболических процессов и показана при заболеваниях печени. О пероральном введении карнитина оротата см. ниже.

В организме человека и животных оротовая кислота является предшественником пиримидиновых оснований, используемых для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Следовательно, она способствует синтезу белка и нуклеиновых кислот при репаративных и регенеративных процессах. Оротовая кислота является фактором роста в отношении некоторых микроорганизмов, в связи с чем ее относят к витаминоподобным соединениям. Однако истинным витамином оротовая кислота не является, поскольку она в достаточных количествах синтезируется в организме человека и животных из L-аспарагиновой кислоты и карбамоилфосфата.

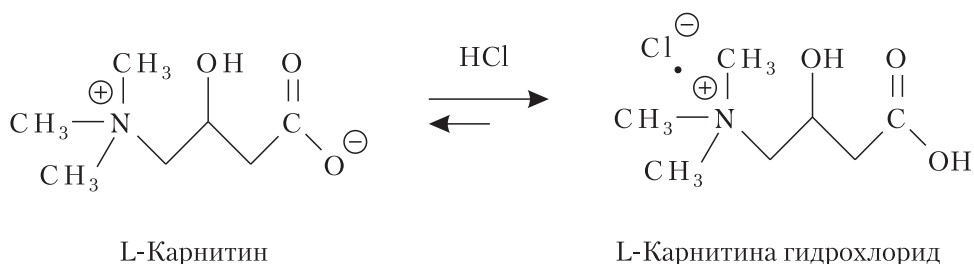


Рис. 1. Превращение L-карнитина в L-карнитина гидрохлорид

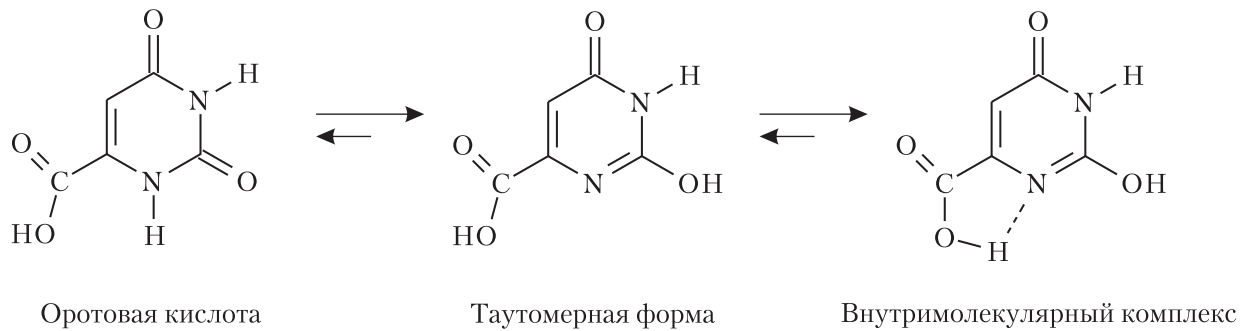


Рис. 2. Образование внутримолекулярного комплекса с водородной связью

Оротовая кислота (4-карбоксивурацил), как и сам урацил, существует, в основном, в виде так называемых таутомерных форм, которые образуются при внутримолекулярном переносе водородного атома от NH-группы к карбонильной группе C=O. В случае оротовой кислоты это приводит к образованию прочного внутримолекулярного комплекса с водородной связью, как показано на схеме (рис. 2), что способствует значительному снижению кислотности (способности к диссоциации) карбоксильной группы (–COOH) и сопровождается сильным снижением растворимости этого соединения в воде (в жирах оно плохо растворимо, так как в составе структуры присутствуют полярные группы C=O, N–H).

Оротовая кислота нерастворима в кислотах, хорошо растворима в щелочах и горячей воде (растворимость в воде при температуре +18 °C составляет 0,2 г в 100 мл). Даже перевод этого соединения в солевую форму (для этой цели используют калия оротат) не повышает его растворимость в воде.

Как самостоятельный препарат в клинической практике используют калия оротат — белый кристаллический порошок плохо растворимый в воде. Калия оротат всасывается в тонкой кишке, накапливается в основном в тканях печени и выводится из организма с мочой. Он оказывает выраженный анаболический эффект, на чем основано его применение в лечении хронических гепатитов и циррозов печени, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотрофии у детей, мышечной дистрофии и т. д.

Наличие оротат-аниона в карнитина оротате (рис. 3) сильно снижает растворимость комплекса (соли) в целом. Даже в случае калиевых солей (а они наиболее растворимы среди солей оротовой кислоты) растворимость недостаточна. У более объемного катиона (карнитин-катиона) она хуже.

Возникает вопрос — нужно ли вводить внутривенно соединения, растворимость которых в

условиях pH ≈ 7 (кровь) недостаточна? Желательно этого избежать или подобрать такую минимальную концентрацию, чтобы введенная доза гарантировано растворялась. Но при этом уменьшится и поступление в организм карнитина. Поэтому часть карнитина вводят в виде гидрохлорида, который хорошо растворим (этим объясняется применение смеси карнитина оротата и хлорида).

Что касается перорального применения, то оротаты не так хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, как принято считать (не более 50 %). Во-первых, как карнитин, так и оротаты активно поглощаются микрофлорой. И хорошо, если при этом кишечная микрофлора находится в нормальном состоянии. А если у пациента есть нарушение ее состава, то можно карнитина оротатом «питать» патогенную микрофлору, провоцируя клинические проявления дисбиоза. Во-вторых, нарушение pH желудочного сока влияет на процесс всасывания препаратов. Таким образом, хотя пероральное применение этих препаратов кажется более удобным для пациента (отсутствие инъекций), но внутривенное является гораздо эффективнее. И еще один вывод, следующий из плохого всасывания оротатов: пероральную форму препарата «Гепадиф®», которая содержит только карнитина оротат, а не карнитина гидрохлорид, для поддержания достигнутого парентеральным введением эффекта и обеспечения его долгосрочности, необходимо принимать длительно, но не в таких высоких дозах, как парентеральную.

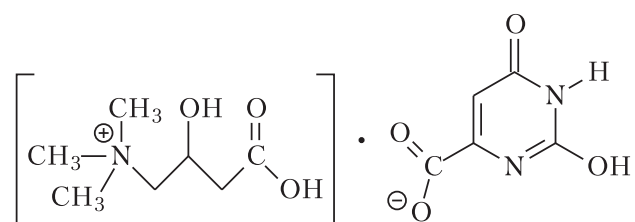


Рис. 3. Карнитина оротат

Не хотелось бы, чтобы врач, прочитав о влиянии карнитина оротата на желудочную секрецию, получил негативное впечатление. В ряде случаев применение карнитина оротата, наоборот, целесообразно. В зависимости от исходного состояния желудочной секреции препарат может ее стимулировать. D. Kunze в условиях клиники наблюдал 13 пациентов, которым вводили через зонд 2 г карнитина. При этом отмечено увеличение объема желудочного сока почти в 3 раза без существенного изменения его ферментативной активности. Действие карнитина на желудочную секрецию наблюдали и при его внутривенном введении экспериментальным животным. Обнаружено увеличение не только объема желудочного сока, но и стимулирующее влияние на панкреатическую секрецию (продукцию трипсина, амилазы, липазы). При попытке выяснить механизм стимулирующего действия карнитина установлена возможность его влияния как непосредственно на слизистую оболочку пищеварительного тракта, так и через парасимпатическую нервную систему [13]. Действие карнитина на желудочную секрецию послужило основанием для рекомендации его в качестве стимулятора аппетита. Успешным оказалось также лечение карнитином анорексии и истощения у взрослых больных и пациентов старческого возраста [10].

В других клинических исследованиях показано, что благодаря анаболическому эффекту карнитин способствует регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при гастритах и пептической язве, а также оптимизации продукции пищеварительных ферментов при гипоацидных гастритах и хронических панкреатитах [6, 11, 12, 16].

Хотя во флаконах и содержится «сухая» форма препарата, которую путем инфузии доводят до «кондиции», однако она имеет меньший срок хранения, чем пероральная форма (оротаты, как и урацил, очень чувствительны к свету и требуют для хранения темноты, пониженной температуры и отсутствия влаги). Поэтому оротаты в водорастворимой форме (то есть для внутривенного введения) менее предпочтительны.

Рибофлавин хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта при приеме *per os*. При этом

его эффект оказывается достаточно выраженным и стойким. В связи с этим во избежание гипервитаминоза считают нецелесообразным вводить рибофлавин в составе препарата «Гепадиф®» вначале внутривенно, а затем *per os*. Курс лечения начинают с парентерального введения, а затем продолжают в виде перорального приема. При таком варианте терапии при наличии рибофлавина в обеих лекарственных формах теоретически возможно развитие гипервитаминоза.

После внутривенного капельного введения препарата «Гепадиф®» распределение активных веществ происходит преимущественно в печени, миокарде и почках, меньше — в скелетных мышцах.

При приеме внутрь компоненты препарата «Гепадиф®» хорошо всасываются. Время достижения максимальной концентрации в крови — 3 ч, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 9 ч. После приема внутрь комплекс активных веществ высвобождается в двенадцатиперстной кишке. Всасывание водорастворимых витаминов группы В (цианокобаламина, рибофлавина, пиридоксина), карнитина оротата, антитоксической фракции печени, аденина гидрохлорида происходит по всей длине тонкой кишки. Депонирование цианокобаламина происходит в почках, стенке кишечника, но преимущественно в печени, а затем из печени выводится с желчью в кишечник, где повторно всасывается. Наибольшее количество рибофлавина после приема препарата внутрь обнаруживается в миокарде, печени, почках. Пиридоксин распределяется в мышцах, печени, центральной нервной системе; метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксальфосфат, пиримидинофосфат). Активные компоненты препарата «Гепадиф®» выводятся почками. После парентерального введения для достижения более высокого клинического эффекта желательнее продлить курс лечения до 4–6 недель поддерживающими дозами препарата «Гепадиф®» *per os*.

Авторы надеются, что аргументировано ответили на все вопросы, приведенные в начале статьи. В заключение хотелось бы отметить, что сотрудничество клиницистов и биохимиков оказалось плодотворным для обеих сторон, а главное, для врачей и больных.