

**Н. В. Харченко**

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

## Хронічні захворювання печінки: гепатопротекторна фармакотерапія в умовах реальної клінічної практики

**Мета** — оцінити профіль амбулаторних пацієнтів, котрі страждають на хронічні захворювання печінки та отримують есенціальні фосфоліпіди як додаткову терапію до стандартного лікування в умовах реальної клінічної практики.

**Матеріали та методи.** Неінтервенційне, описове, епідеміологічне дослідження, проведене в умовах реальної практики, складалося з двох фаз: одномоментного дослідження з оцінкою профілю пацієнтів, яким було призначено препарат «Есенціале форте Н», та проспективного спостереження за 20 % пацієнтів, які були залучені до першої фази, для оцінки ступеня прихильності до призначеного лікування. В дослідженні взяли участь 20 терапевтів та гастроентерологів, 402 пацієнти.

**Результати.** Найчастішими захворюваннями печінки в умовах реальної клінічної практики були жирова хвороба печінки та хронічний вірусний гепатит. Майже всім пацієнтам (97 %) призначали гепатопротектори.

**Висновки.** Широке призначення гепатопротекторів пацієнтам із захворюваннями печінки свідчить про високий ступінь довіри до цієї терапії як з боку практикуючих фахівців, так і з боку пацієнтів. Продемонстровано задоволеність клінічною ефективністю терапії та велику комплаєнтність при використанні есенціальних фосфоліпідів як гепатотропної терапії в умовах реальної клінічної практики.

**Ключові слова:** жирова хвороба печінки, хронічний вірусний гепатит, есенціальні фосфоліпіди.

За захворювання печінки нині є однією з глобальних проблем сучасної гастроентерології. Хронічні захворювання печінки часто бувають причиною не лише погіршення якості життя пацієнтів, а й летального наслідку.

Патологія печінки посідає провідне місце серед хвороб органів травлення та зумовлює необхідність постійного пошуку оптимальних шляхів вирішення цієї проблеми. За даними ВООЗ, у світі понад 2 млрд осіб страждають на захворювання печінки, що в 100 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції. Так, популяційне дослідження в одному з районів Шотландії з населенням близько 400 тис. виявило, що приблизно в 10 тис. із них мали місце захворювання та порушення функції печінки. У країнах СНД щорічно реєструють понад 500 тис. таких пацієнтів. Принципи діагностики та лікування хронічних захворювань печінки недостатньо чітко розроблені [2, 6].

Міжнародні дослідження відкрили багато нових патогенетичних механізмів розвитку захворювань печінки, а також невідомі аспекти розвитку різних захворювань печінки.

Установлено 5 основних патогенетичних механізмів, які призводять до загибелі гепатоцитів: пошкодження плазматичної мембрани зі зниженням вмісту в ній фосфотидилхоліну та порушення цитоскелета; дисфункція мітохондрій; втрата внутрішньоклітинного іонного гомеостазу; активація ферментів деградації речовин; окисний стрес унаслідок дисбалансу прооксидантних та антиоксидантних ресурсів клітини. Структурні та біохімічні асоціації в клітині взаємопов'язані, тому, яким би не був локус первісної пошкоджувальної атаки, вона все одно призводить до великої кількості вторинних ефектів. Будь-який патологічний процес, який відбувається у печінці, обов'язково супроводжується пошкодженням фосфоліпідних мембран гепатоцитів [3]. Саме в цьому полягає сутність синдрому цитолізу — процесу, який довго ще за-

лишатиметься значущим для клініцистів. Пошкоджувальні чинники відрізняються залежно від етіології захворювання: руйнівна дія гепатотропних вірусів при вірусних гепатитах, токсична дія алкоголю, лікарських препаратів, ліпотоксичність при неалкогольній хворобі печінки, дія порушень секретії і транспорту жовчних пігментів при холестатичних захворюваннях, аутоімунні порушення, хвороби накопичення, дефіцит ферментів, спадкові та генетичні порушення, паразитарні захворювання тощо.

Важливе місце в структурі захворювань печінки посідають такі стани, як алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки. Ці захворювання становлять міждисциплінарну проблему і трапляються в практиці лікарів різних спеціальностей (терапевтів, гастроентерологів, кардіологів, сімейних лікарів).

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) асоціюється з надлишковою масою тіла, дисліпідемією, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Схожі морфологічні ураження печінки можуть спостерігатися при медикаментозних гепатитах, гострих алкогольних ураженнях печінки, септичних та ентеврогенних гепатитах [1].

Терапія захворювань печінки повинна мати комплексний характер і містити компоненти, які впливають на різні патогенетичні ланки. Зазвичай клінічна симптоматика при захворюваннях печінки незначна, тому не завжди потребує призначення симптоматичних засобів для поліпшення самопочуття. Етіотропне лікування може бути рекомендоване лише після встановлення остаточного діагнозу. У разі наявності цитолізу можна призначити патогенетичну терапію.

Для підтримки анатомічної цілісності мембран клітин печінки та їх органел, проведення мембранної та метаболічної терапії при хронічних ураженнях печінки патогенетично обґрунтованим є використання в комплексній терапії есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ).

Мета роботи — оцінити профіль амбулаторних пацієнтів, які страждали на хронічні захворювання печінки, лікувалися в умовах реальної клінічної практики та отримували препарат «Ессенціале форте Н» як додаткову терапію до стандартного лікування.

### Матеріали та методи

Неінтервенційне, описове, епідеміологічне дослідження, проведене в умовах реальної практики, складалося з двох фаз:

- фаза 1 — одномоментне дослідження з оцінкою профілю пацієнтів, яким було призначено

препарат «Ессенціале форте Н» відповідно до чинної практики призначення препарату;

- фаза 2 — проспективне спостереження за 20 % пацієнтів, які були залучені до першої фази, для оцінки ступеня прихильності до призначеного лікування.

У дослідженні взяли участь 20 терапевтів та гастроентерологів.

У першій фазі кожен дослідник послідовно залучав 25 пацієнтів, які відповідали критеріям включення. Схему послідовного відбору пацієнтів використано для зниження ризику систематичної похибки вибірки в дослідженні. Під час набору пацієнтів жодні спеціальні процедури, які б виходили за межі рутинної клінічної практики, не проводили. Збір даних здійснювали відповідно до розробленої індивідуальної реєстраційної карти (ІРК). Усі лікувальні та діагностичні призначення здійснювали відповідно до звичайної клінічної практики та інструкцій до медичного призначення.

Участь пацієнтів у цьому дослідженні не впливала на лікувальні або діагностичні заходи, які були їм призначені.

Усі дії, передбачені для першої фази дослідження, проводили під час одного візиту. Днем візиту вважали дату підписання пацієнтом інформованої згоди.

У другій фазі дослідження перших п'ять пацієнтів, які брали участь у першій фазі, були запрошені для другого візиту для оцінки ступеня їх прихильності до призначеного лікування. Другий візит планували через 12 тижнів після першого. Якщо другий візит через 12 тижнів було неможливо запланувати, то дозволялося відкласти візит на 2 тижні. Якщо ж і через 2 тижні візит був неможливий, то дозволялося зібрати інформацію, необхідну для другої фази дослідження, у телефонному режимі. У разі втрати контакту з пацієнтом його замінювали на наступного в порядку набору пацієнтів.

Критерії включення пацієнтів до дослідження були: чоловіки та жінки віком понад 18, але менше ніж 66 років; амбулаторні пацієнти з вперше виявленими або відомими захворюваннями печінки (хронічний вірусний гепатит, жирова дистрофія печінки різної етіології, неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2 типу або ожиріння); пацієнти, які отримували лікування препаратом «Ессенціале форте Н» як додаткову терапію до стандартного лікування. Обов'язковою умовою для залучення пацієнта до дослідження було підписання форми інформованої згоди.

Критерії виключення: участь пацієнта в іншому дослідженні, нездатність здійснювати візити

для обстеження або труднощі під час участі в дослідженні.

Будь-яка інформація щодо небажаних явищ від моменту підписання інформованої згоди до завершення дослідження відповідно до протоколу підлягала реєстрації.

### Результати та обговорення

Набір пацієнтів проводили протягом 8 міс. Дослідниками були 20 терапевтів та гастроентерологів, які здійснювали амбулаторний прийом населення. Усього до дослідження було залучено 402 пацієнти з патологією, з них 193 (48%) чоловіки та 209 (52%) жінок. Середній вік жінок становив  $(50,3 \pm 11,0)$  року, чоловіків —  $(47,0 \pm 10,9)$  року. Вік 58,5% пацієнтів становив 41–60 років, 17,2% — 31–40 років і 17,2% — понад 60 років.

У 30,4% пацієнтів був нормальний індекс маси тіла (ІМТ), у 37,8% — надлишкова маса тіла і в 30,8% — ожиріння. Відмінності між чоловіками та жінками за ІМТ були статистично значущими ( $p < 0,05$ ): серед жінок переважала група з ожирінням (ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) — 38,7%, а серед чоловіків — група з надмірною масою тіла (ІМТ — 25,1–30,0 кг/м<sup>2</sup>) — 44,0%.

Поширеність куріння серед чоловіків становила 33,1% (64 пацієнти) та була значно вищою порівняно із поширеністю серед жінок — 11,9% (25 пацієнток). Середня тривалість паління становила  $(19,2 \pm 11,1)$  року (від 4 до 45 років) без статистично значущої відмінності між чоловіками та жінками ( $p > 0,05$ ).

Вживання алкоголю було значно поширеним серед чоловіків — 80,3%. Серед жінок не вживали алкоголь 35,4%, зрідка вживали (не частіше 1 разу на місяць) — 44,0%.

Серед захворювань печінки, які були приводом для призначення «Ессенціале форте Н», перше місце посідала жирова хвороба печінки — 255 (63,4%) випадків. Серед пацієнтів з ожирінням її зареєстровано в 51 (12,7%) випадку, а серед пацієнтів із ЦД 2 типу — в 44 (10,9%). Про хронічний вірусний гепатит було повідомлено в 91 (22,6%) випадку.

У 162 (40,3%) пацієнтів мала місце артеріальна гіпертензія, у 67 (16,7%) — ЦД, у 115 (28,6%) — ожиріння. З інших захворювань найчастіше траплялися хвороби шлунково-кишкового тракту — у 150 (37,3%) пацієнтів, серцево-судинної системи (крім артеріальної гіпертензії) — у 13 (3,2%), органів дихання — у 7 (1,7%) (рис. 1).

Пацієнти найчастіше скаржилися на відчуття тяжкості в правому підбер'ї — 360 (89,6%), метеоризм — 310 (77,1%) (рис. 2).

Результати фізикального обстеження наведено на рис. 3.

Найчастіше застосовували такі методи діагностики, як лабораторні (біохімічні печінкові тести) — у 391 (97,3%) випадку та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини — у 387 (96,3%).

Дані щодо відхилень від норми лабораторних показників (ліпідний профіль) наведено у табл. 1.

Під час дослідження також було визначено частоту відхилення від норми показників функції печінки: аланінамінотрансферази (АЛТ),

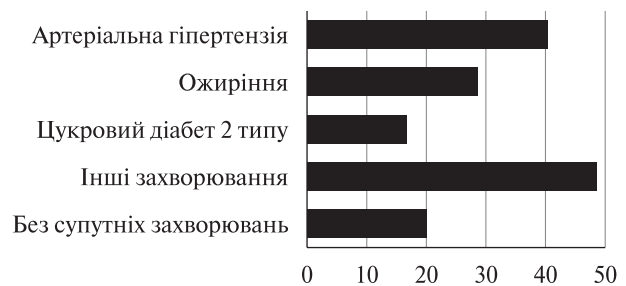


Рис. 1. Частота супутніх захворювань, %



Рис. 2. Частота скарг пацієнтів, %



Рис. 3. Дані фізикального обстеження, %

Таблиця 1. Частота відхилень від норми лабораторних показників (ліпідний профіль)

Показник	Норма	Частка пацієнтів з відхиленнями
Холестерин, ммоль/л	Жінки: $\leq 5,5$ ; чоловіки: $\leq 6,0$	60,0 %
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	Жінки: $> 1,42$ ; чоловіки: $> 1,68$	53,0 %
Ліпопротеїни низької щільності, ммоль/л	$\leq 3,8$	19,8 %
Ліпопротеїни дуже низької щільності, ммоль/л	$\leq 1,05$	27,4 %
Тригліцериди, ммоль/л	$\leq 1,82$	57,5 %
Коефіцієнт атерогенності	$\leq 3$	51,9 %

Таблиця 2. Частота відхилень від норми лабораторних показників (показники функції печінки)

Показник	Норма	Частка пацієнтів з відхиленнями
АЛТ, МО/л	Жінки: $\leq 31$ ; чоловіки: $\leq 41$	39,1 %
АСТ, МО/л	Жінки: $\leq 31$ ; чоловіки: $\leq 40$	34,4 %
АСТ/АЛТ	$\leq 1,75$	9,6 %
$\gamma$ -Глутамілтранспептидаза, МО/л	Жінки: $\leq 32$ ; чоловіки: $\leq 50$	82,5 %
Лужна фосфатаза, МО/л	Жінки: $\leq 230$ ; чоловіки: $\leq 270$	13,3 %
Тимолова проба, од.	$\leq 4$	46,3 %
Загальний білірубін, мкмоль/л	$\leq 17$	70,1 %
Непрямий білірубін, мкмоль/л	$\leq 13,6$	61,4 %
Прямий білірубін, мкмоль/л	$\leq 3,4$	70,4 %

АЛТ — аланінамінотрансфераза, АСТ — аспаратамінотрансфераза.

аспартатамінотрансферази (АСТ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, тимолової проби, загального білірубину, непрямого білірубину, прямого білірубину (табл. 2).

Серед немедикаментозних видів лікування захворювань печінки провідними були: дієтотерапія — у 396 (98,5%) хворих; відмова від вживання алкоголю — у 273 (67,9%); щоденні вправи середньої інтенсивності — у 217 (54,0%).

З лікувальною метою 97,0% пацієнтам призначено гепатопротектор «Ессенціале форте Н», 199 (49,5%) — детоксикаційну терапію, 53 (13,2%) — противірусні препарати, 92 (22,9%) — цукрознижувальні засоби.

Найпоширенішим видом терапії була комбінація гепатопротекторів із противірусними (12,19% випадків), антигіпертензивними (33,58%), ліпідознижувальними (22,64%), цукрознижувальними (14,68%) препаратами, детоксикаційною терапією (48,51%).

Роль фосfolіпідів у функціонуванні клітинних мембран як гепатоцитів, так і інших органів та тканин підтверджена численними дослідженнями.

Основними функціями, які фосфатидилхолін виконує в організмі, є відновлення структури мембран гепатоцитів, антиоксидантна дія (пригнічення перекисного окиснення ліпідів і зв'язування вільних радикалів), антифібротичний ефект (запобігання накопиченню колагену 1-го типу, збільшення активності колагенази). Крім того, ЕФЛ додатково володіють такими важливими ефектами, як поліпшення функції рецепторів, зокрема інсулінових; підвищення активності ліпопротеїніпази, збільшення розщеплення хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також лецитинхолестеринацилтрансферази, яка бере участь в утворенні ліпопротеїнів високої щільності.

Таким чином, завдяки фармакологічним властивостям ЕФЛ можна застосовувати практично при всіх захворюваннях печінки. Важливого значення терапія ЕФЛ набуває за відсутності або неможливості етіологічного лікування, коли на перший план виходить патогенетична терапія. Прикладом такої патології печінки є жировий гепатоз і стеатогепатит. Стимуляція тригліцеридлі-

пази під дією фосфатидилхоліну сприяє виділенню жирних кислот у кров і зменшенню стеатозу печінки. ЕФЛ зменшують вираженість стеатозу печінки не лише при неалкогольному стеатогепатиті, а і при алкогольних ураженнях печінки [1].

Проведено понад 250 досліджень із застосуванням ЕФЛ, які показали можливість ефективного застосування цієї групи препаратів при різних захворюваннях печінки, зокрема асоційованих з іншими захворюваннями. Опубліковано 4 дослідження за участю понад 300 пацієнтів із НАЖХП, які мали діабет, ожиріння або обидва чинники. Всі дослідження показали значне поліпшення функції печінки в пацієнтів, які приймали ЕФЛ, порівняно з контрольною групою, зниження рівня трансаміназ і ліпідів у крові, а також зменшення ознак стеатозу при ультразвуковому дослідженні [4, 5, 7, 8].

### Висновки

Неінтервенційне, описове, епідеміологічне, багатоцентрове дослідження надало інформативні показники про профіль амбулаторних пацієнтів, яким може бути рекомендоване лікування есенціальними фосфоліпідами в умовах ре-

*Роботу виконано за підтримки ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».*

альної клінічної практики. Це дослідження, проведене вперше в Україні, виконано відповідно до сучасних міжнародних стандартів.

Згідно з отриманими даними, найчастішим захворюванням печінки в умовах реальної клінічної практики були жирова хвороба печінки та хронічний вірусний гепатит.

Практично всім пацієнтам (97 %) призначали гепатопротектори. Це свідчить про високий ступінь довіри до цієї терапії як з боку практикуючих фахівців, так і з боку пацієнтів.

Установлено значне поширення артеріальної гіпертензії та ожиріння як супутньої загальносоматичної патології. Очевидно, що особи з цими захворюваннями належать до групи ризику розвитку захворювань печінки.

У нашому дослідженні 86 % пацієнтів закінчили лікування відповідно до призначеного курсу, дотримуючись дози, режиму дозування препарату та строку лікування.

Таким чином, результати дослідження свідчать про високу задоволеність клінічною ефективністю терапії та високу комплаєнтність при використанні есенціальних фосфоліпідів як гепатотропної терапії в умовах реальної клінічної практики.

### Список літератури

1. Вялов С. С. Поражения печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов // Рос. мед. журн. — № 31. — С. 1621.
2. Житнікова Л. М. Эссенциальные фосфолипиды в практике интерниста // Рос. мед. журн. — № 28. — С. 1741.
3. Оковитий С. В. Клінічна фармакологія гепатопротекторів // Практик. — 2002. — № 3.
4. Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J. Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid // Ind. J. Clin. Pract. — 2006. — Vol. 16. — P. 21—24.
5. Dajani A. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD // Arab. J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 16. — P. 99—104.
6. Steinke D. T., Weston T. L., Morris A. D. et al. The epidemiology of liver disease in Tayside database: a population-based record-linkage study // J. Biomed. Inform. — 2002. — Vol. 35. — P. 186—193.
7. Sun C., Zheng X., Tan Z. et al. Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in the treatment of type-2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // Clin. Focus. — 2008. — Vol. 23.
8. Yin D., Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus // Med. J. Qilu. — 2000. — Vol. 15. — P. 277—278.

**Н. В. Харченко**

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

## Хронические заболевания печени: гепатопротекторная фармакотерапия в условиях реальной клинической практики

**Цель** — оценить профиль амбулаторных пациентов, страдающих от хронических заболеваний печени, которые получали эссенциальные фосфолипиды в качестве дополнительной терапии к стандартному лечению в условиях реальной клинической практики.

**Матеріали і методи.** Неінтервенційне, описательне, епідеміологічне дослідження, проведене в умовах реальної практики, складалося з двох фаз: одномоментного дослідження з оцінкою профіля пацієнтів, которым був назначен препарат «Ессенціале форте Н», і проспективного спостереження за 20% пацієнтів, включеними в першу фазу, для оцінки ступеня приверженності назначеному ліченню. В дослідженні приймали участь 20 терапевтів і гастроентерологів, 402 пацієнта.

**Результати.** Найбільш частим захворюванням печені в умовах реальної клінічної практики були жировая хвороба печені і хронічний вірусний гепатит. Почти всім пацієнтам (97%) назначали гепатопротектори.

**Висновки.** Широке назначення гепатопротекторів пацієнтам з захворюваннями печені свідчить про високу ступеня довіри до данної терапії як практикуючих спеціалістів, так і пацієнтів. Продемонстровано задоволеність клінічної ефективністю терапії і більша комплаєнтність при використанні есенціальних фосфоліпідів в якості гепатотропної терапії в умовах реальної клінічної практики.

**Ключові слова:** жировая хвороба печені, хронічний вірусний гепатит, есенціальні фосфоліпіди.

N. V. Kharchenko

P. L. Shupryk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## Chronic liver diseases: hepatoprotective therapy in the conditional of actual clinical practice

**Objective** — to evaluate the profile of outpatients, suffering from chronic liver diseases, who were administered essential phospholipids as an adjunctive therapy to the standard treatment in the conditional of actual clinical practice.

**Materials and methods.** The non-interventional descriptive epidemiological study consisted of two phases: a cross-sectional study to evaluate the profile of patients, administered «Essentiale forte N»; and retrospective observation of 20% of subjects enrolled in the first phase, to assess the adherence to prescribed treatment. The study involved 20 general practitioners and gastroenterologists, in total 402 patients were enrolled in the study.

**Results.** The fatty liver disease and chronic viral hepatitis were the most common liver diseases in clinical practice. The hepatoprotectors were administered to almost all patients (97%).

**Conclusions.** The widespread administration of hepatoprotectors to the patients with liver diseases indicates a high degree of confidence in this type of therapy in both practitioners and patients. The high satisfaction with clinical efficacy and high compliance to the treatment were demonstrated when using the essential phospholipids as hepatoprotective therapy in the conditionals of actual clinical practice.

**Key words:** fatty liver disease, chronic viral hepatitis, essential phospholipids. □

---

### Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії  
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКЛ № 8

*Стаття надійшла до редакції 15 листопада 2016 р.*