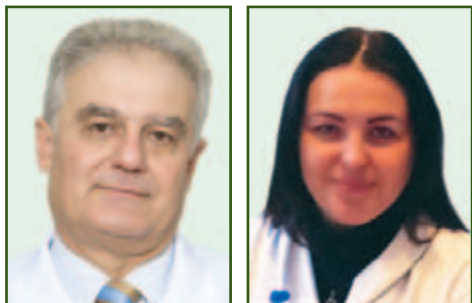




УДК 615.08-616.366-002-091+616-08



СТЕПАНОВ Ю.М., БРЕСЛАВЕЦЬ Ю.С.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

## КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ПРОГЕПАР У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (огляд)

**Резюме.** У статті наведено огляд наукових досліджень щодо оцінки ефективності та безпеки застосування біологічного гепатопротектора Прогепар у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. Застосовані схеми терапії сприяли нормалізації печінкових проб, покращенню загального стану пацієнтів, зокрема зменшенню проявів астеничного синдрому.

**Ключові слова:** хронічні дифузні захворювання печінки, гідролізат печінки, гепатопротектор Прогепар.

Як відомо, печінка — головна лабораторія людського організму. Близько 20 млн хімічних реакцій за хвилину відбувається в цьому органі [1].

Печінку, її роль в організмі людини вивчали ще за античних часів, причому висновки давніх філософів знаходять підтвердження в нашій епоху. Так, у Древній Греції було відомо про здатність печінки до регенерації. Гіппократ розробив теорію 4 рідин (крові, жовчі, слизу і чорної жовчі). Цельсіус належить праця про хірургію печінки. У період Середньовіччя був знайдений спосіб розчинення каменів у жовчному міхурі за допомогою ліків. У наш час була пояснена природа виникнення інфекційних захворювань печінки, встановлено принципи нервової регуляції функції жовчного міхура. А найбільш важливим проривом ХХ століття в цій сфері стало відкриття вірусної природи інфекційної жовтяниці та створення вакцин [2, 13].

До головних функцій печінки зараховують: синтез численних білків (рис. 1) і ліпопротеїдів плазми крові (низькомолекулярних біохімічно активних речовин, креатину, 25-оксихолекальциферолу, гемму), холестерину; синтез кінцевого продукту обміну — сечовини. Поживні речовини, що всмоктались у кишковому тракті, з кров'ю воротної вени надходять, за винятком ліпідів, у печінку. Частина ліпідів через лімфу і загальне коло

кровообігу також надходить у печінку. Тут поживні речовини піддаються певним перетворенням і постачаються через кров до всіх інших органів і тканин.

Таким чином, печінка є основним органом розподілу поживних речовин в організмі, зокрема глюкози, тріацилгліцеринів і кетонівих тіл. У печінці знешкоджуються токсичні речовини, що утворюються в організмі чи надходять іззовні, інактивуються ліки, деякі гормони, депонуються залізо, інші метали, вітаміни А, D, E, B<sub>12</sub>, фолієва кислота, синтезуються жовчні кислоти, відбувається утворення та виділення у кишечник жовчі, що має значення для травлення ліпідів, виведення надлишку холестерину і деяких продуктів метаболізму в кишечник (рис. 2).

Найменше порушення хоча б однієї з функцій печінки призводить до серйозних наслідків у роботі всього організму.

Аналіз світових наукових даних свідчить на користь позитивних досягнень у питаннях діагностики та лікування хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП). Однак значна поширеність у сучасних умо-

© Степанов Ю.М., Бреславець Ю.С., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

вах хронічних захворювань печінки, їх схильність до прогресування, широкий спектр ускладнень, високі показники непрацездатності та навіть смертності визначають актуальність проблеми ХДЗП, їх загально-медичне й соціальне значення. Зокрема, показники інвалідності внаслідок гепатиту становлять 0,3, а цирозу печінки — 0,8 на 10 тис. працездатного населення. Хронічний гепатит є досить поширеним захворюванням: від нього страждає 4–6 % від загальної кількості населення. За даними ВООЗ, у світі нараховують понад 2 млрд людей, які мають ознаки поточного або завершеного інфікування вірусом гепатиту В, у тому числі близько 400 млн хронічних носіїв вірусу та понад 170 млн хворих на хронічний гепатит С. Вірус гепатиту С становить до 90 % усіх посттрансфузійних гепатитів і найчастіше (у 50–70 % випадків) переходить у хронічну форму. Суперінфекція дельта-вірусом зумовлює більш тяжкий перебіг гострого гепатиту В, переводячи його в хронічну активну форму приблизно у 80 % випадків [3]. При цьому поряд із хворобами вірусного генезу, а також алкогольними ураженнями печінки останнім часом усе більшу увагу привертає хронічна патологія печінки невірусного та неалкогольного генезу, так звана жирова хвороба печінки, зокрема неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та стеатоз печінки. Поширеність НАСГ у загальній популяції досі ще не встановлена. У західних країнах, згідно з гістологічними прижиттєвими біопсійними дослідженнями печінки у хворих, вона становить 7–9 % серед пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки; у Північній Італії частота

виявлення НАСГ досягає 23 %. За даними інших авторів, поширеність НАСГ серед дорослого населення з хронічною патологією печінки досягає 58 %. За результатами клініко-епідеміологічних досліджень встановлено, що НАСГ частіше зустрічається у жінок — 63–83 % усіх випадків стеатогепатиту, що обумовлено гормональними впливами та більш поширеним серед них ожирінням [4]. Стеатоз печінки зазвичай спостерігається при нестачі в їжі білків та енергетичних речовин, ожирінні, гострому голодуванні, надмірному споживанні вуглеводів і при кортикостероїдній терапії. Можливо, існує єдиний механізм накопичення тригліцеридів у печінці при цих станах. Накопичення жирів у печінці може бути наслідком надмірного надходження вільних жирних кислот у печінку, посилення синтезу жирних кислот у печінці, зниженого β-окислення вільних жирних кислот, зниження синтезу або секреції холестерину, ліпопротеїдів дуже низької щільності. У тканині печінки хворих на ожиріння відзначено підвищений уміст вільних жирних кислот. Їх накопичення може спричинити порушення функції печінки, оскільки жирні кислоти хімічно дуже активні, пошкодити біологічні мембрани [5]. Патогенез НАСГ досі залишається нез'ясованим, однак сьогодні патогенез цієї патології пояснюють теорією двох поштовхів. Перший поштовх — розвиток стеатозу, при якому має місце інсулінорезистентність, стимулюється ліполіз, зростає транспорт вільних жирних кислот у печінку, а відтак відбувається пригнічення їх окислення в мітохондріальних клітинах із накопиченням тригліцеридів і зниженням екскреції гепатоцитами жирів. Другий поштовх — оксидативний стрес. Вільні жирні кислоти є субстратом для перекисного окислення ліпідів, що і відбувається в гепатоцитах. Так само утворюються реактивні форми кисню і цитокінів. При цьому мітохондрії набухають, лізосоми стають ламкими, відбувається порушення цілісності клітинних мембран, з'являється тенденція до колагеноутворення. Все це призводить до того, що гепатоцити піддаються некрозу, розвивається запальна клітинна інфільтрація, тобто відбувається формування неалкогольного стеатогепатиту. Крім того, продукти перекисного окислення ліпідів і цитокіни провокують активацію зірчастих клітин, що веде до намірної продукції сполучної тканини і, як наслідок, розвитку фіброзу, а при тривалому персистуванні — і цирозу печінки (рис. 3) [6, 7].

Таким чином, раціональна фармакотерапія захворювань печінки є однією з найбільш обговорюваних у практиці гастроентерологів та терапевтів проблемою, чому сприяє значне зростання за останні роки вірусних, токсичних, лікарських, алкогольних, аутоімунних уражень печінки.

Зниження фізичної активності, незбалансоване харчування, ожиріння, цукровий діабет, куріння, зловживання алкоголем, зростання поширеності серцево-судинних захворювань, прийом великої кількості лікарських засобів відіграють важливу роль у розвитку патології гепатобілярної системи. Останніми роками істотно збільшилось значення лікарських уражень пе-

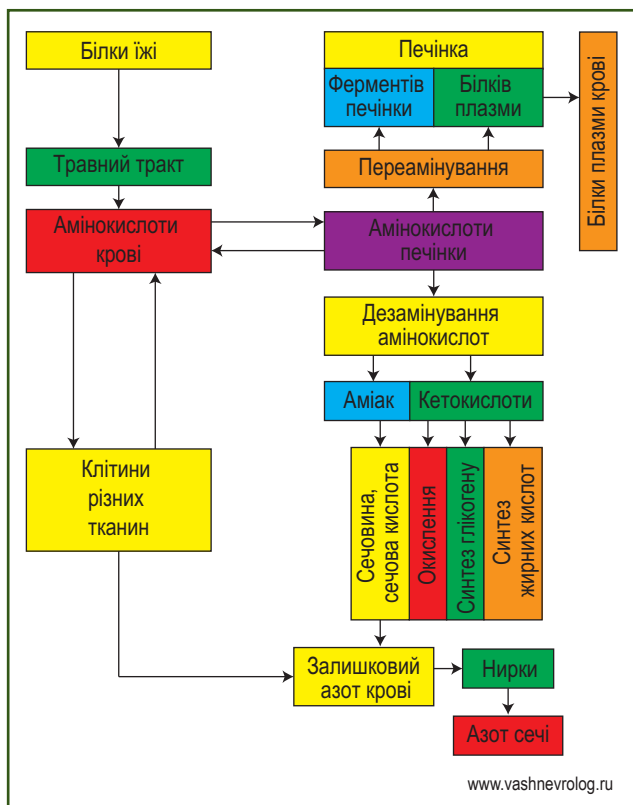


Рисунок 1 — Перетворення білків в організмі людини

чінки, що пояснюється лібералізацією доступу населення до лікарських препаратів безрецептурного продажу і часто агресивною рекламою при відсутності адекватної інформації про їх можливу побічну дію. У зв'язку з цим клініцистам нерідко доводиться стикатися з токсичними, у першу чергу лікарсько-індукованими ураженнями печінки, незважаючи на вилучення препаратів, що скомпрометували себе, або суворо обмежене їх використання. Проте існує понад 1000 лікарських субстанцій, що викликають гепатотоксичні реакції. Побічні ефекти лікарських засобів спричиняють розвиток гепатиту у 40 % пацієнтів віком понад 40 років [8, 9].

Як відомо, на сучасному етапі ідеального гепатопротектора не існує. Однак на деякі ланки патогенезу захворювань печінки можливо вплинути шляхом призначення комбінації різних ефективних фармакологічних компонентів. Сучасна програма комплексного лікування патології печінки включає два основних напрямки: етіотропну та патогенетичну терапію. Етіотропна терапія, як правило, застосовується при вірусних гепатитах із парентеральним механізмом зараження і спрямована на пригнічення реплікації збудника захворювання і його елімінацію. Основу патогенетичної терапії становлять препарати, що впливають на структуру і функцію гепатоцитів. Саме засоби патогенетичної терапії прийнято позначати терміном «гепатопротектори». До них належать представники різних груп лікарських засобів, що підвищують стійкість гепатоцитів до патологічних факторів; підсилюють їх знешкоджуючу функцію і сприяють відновленню порушених функцій печінкових клітин. У цілому асортимент лікарських засобів, що застосовуються в комплексній терапії захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, налічує сотні найменувань [10].

Безумовно, гепатопротектори, як і будь-які інші лікарські засоби, мають протипоказання та побічні реакції. Значна кількість пацієнтів вважають гепатопротектори рослинного походження абсолютно безпечними засобами, внаслідок чого дані препарати широко застосовуються без будь-яких обмежень. Однак ця думка є хибною. В огляді National Poison Information Service, в якому зібрані дані за 1991–1995 рр., зафіксовано 785 випадків небажаних реакцій, можливо чи безсумнівно пов'язаних із рослинними препаратами, серед них найчастіше зустрічалася гепатотоксичність. В іншому дослідженні 1500 хворих, які приймали китайські рослинні препарати, частота дворазового підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) становила 1 % [11].

Узагалі гепатопротекція — досить складний і багатогранний процес. Допомогати печінці необхідно відразу за декількома напрямками, що сприяє відновленню і захисту клітин печінки від ушкоджуючих факторів, тому гепатопротектор повинен бути комплексним і містити незамінні мікронутрієнти, зокрема амінокислоту цистеїн, яка є потужним антиоксидантом, що захищає від токсинів, холін та інозитол, які покращують обмін жирів і вуглеводів у печінці, вітамін В<sub>12</sub>, який стабілізує метаболізм фолатів і сприяє зростанню червоних клітин крові [9]. Крім того, для фізіологічного функціонування та відновлення гепатоцитів потрібні пептиди, амінокислоти та мікроелементи, а їх дефіцит призводить до ушкоджень гепатоцитів та розвитку різних патологічних станів печінки (табл. 1).

Критерії, яким повинен відповідати ідеальний гепатопротектор, були сформульовані понад 40 років тому [12]:

- мати ефект первинного проходження через печінку;
- здатний зв'язувати токсини або запобігати їх утворенню;
- не мати токсичних властивостей;
- зменшувати прояви запалення та пригнічувати фіброгенез;

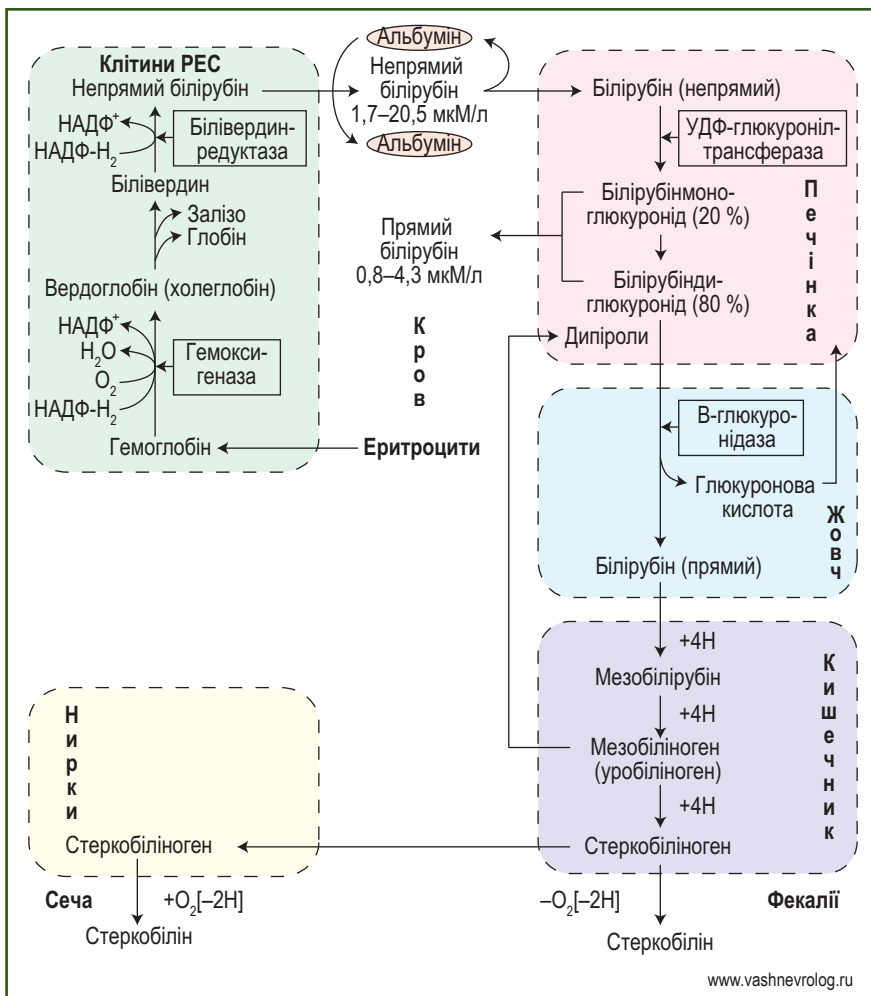
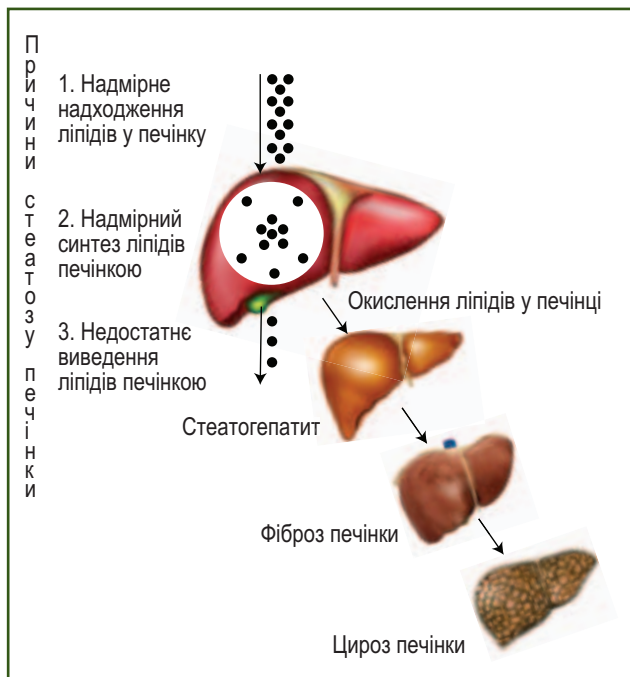


Рисунок 2 — Обмін жовчних пігментів в організмі людини в нормі



**Рисунок 3 — Патогенетичні ланки розвитку стеатозу печінки**

— стимулювати регенерацію гепатоцитів і покращувати їх метаболізм;

— мати екстенсивну (пов’язану з кількісними, а не якісними змінами) ентеропатичну рециркуляцію.

На нашу думку, перспективним напрямком у фармакотерапії різних патологічних уражень печінки є застосування препаратів на основі компонентів природного походження, вироблених з використанням сучасних молекулярно-біологічних технологій.

Цікаво, що в останні роки у світі відродився інтерес до групи гепатопротекторів тваринного походження, що мають давню історію. Так, перші публікації з’явилися наприкінці XIX — початку XX століття [13]. Із давніх часів у різних системах народної медицини, особливо країн Азії, для лікування захворювань печінки використовували безпосередньо тканину печінки тварин. У європейській медицині також застосовува-

ли екстракт печінки, починаючи зі Середньовіччя, для лікування анемії та стимуляції евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту [9]. З того часу, як Gilbert і Carnot у 1896 р. уперше спробували лікувати захворювання печінки за допомогою гідролізату печінки ссавця з метою визначення та корегування факторів, що відсутні в уражених гепатоцитах, німецькі лікарі довели до відома світової наукової спільноти про результати досліджень, які у превалюючій кількості підтверджують ефективність застосування гідролізату печінки в лікуванні даного контингенту хворих [14–16]. Взагалі історія використання гідролізату печінки в лікуванні різних органів і систем людини досить тривала. Вперше препарат на основі гідролізату печінки вийшов на фармацевтичний ринок Японії в 1957 р. під назвою Prohepar S («Нордмарк Арцнаймітель ГмБХ и Ко»). З того часу препарат застосовується для лікування пацієнтів, які страждають від хронічних захворювань печінки та жовчовивідних шляхів: цироз печінки, печінкова недостатність при інтоксикації (лікарській, хімічній, радіаційній тощо), запаленні жовчних проток, дискінезіях жовчно-вивідних шляхів та ін. [9].

Багаторічний досвід успішного застосування препарату Прогепар у лікуванні захворювань печінки в європейських країнах, збільшення числа хворих на цукровий діабет, метаболічний синдром, ожиріння, стеатогепатит підтверджують важливість введення Прогепару в широку клінічну практику. У Росії (2008) в групі гепатопротекторних засобів зареєстровано препарат Прогепар. У Німеччині та Японії цей препарат відомий як Proheparum. Від раніше відомого препарату Prohepar S відрізняється наявністю особливих синергидних компонентів. Особливістю цього засобу є його основа — гідролізат печінки бичків. Прогепар — оригінальний німецький препарат для лікування пацієнтів з ураженням печінки, до складу якого входять такі компоненти: в 1 пігулці міститься 70 мг гідролізату печінки молодих бичків; 21,5 мг цистеїну гідрохлориду, що відповідає 16,57 мг L-цистеїну; 100 мг холіну гідротартрату; 25 мг міоїнозиту та 1,5 мкг ціанокобаламіну. Найважливішими компонентами препарату Прогепар вважаються натуральні нутрієнти і гідролізат печінки.

**Таблиця 1 — Основні нутрієнти та їх дія на механізми пошкодження печінки**

Дефіцит	Порушення
Холін, лецитин, антиоксиданти — вітаміни E, C, селен, біофлавоноїди	Порушення структури та функції клітинних мембран
L-аргінін, коензим Q10	Зниження β-окислення жирних кислот
Лецитин, холін, інозитол, метіонін, вітамін B <sub>12</sub> , фолієва кислота	Порушення вмісту тригліцеридів у печінці
Метіонін	Зниження синтезу фосфоліпідів і ліпопротеїдів дуже низької щільності
Амінокислоти	Пригнічення синтезу альбуміну, феритину, порфіринів
Аргінін, магній	Гіпоксія печінки та порушення мікроциркуляції
Омега-3 жирні кислоти, вітаміни E та C, каротиноїди, лецитин, пантотенова кислота, холестерин	Підсилення запалення та автоімунних реакцій
Фолієва кислота, каротиноїди, біофлавоноїди	Мутації та утворення канцерогенів

Основними діючими компонентами гідролізату печінки є незамінні амінокислоти, олігопептиди, нуклеозиди, вітаміни групи В (у тому числі всі вітамери фолатів і вітаміну В<sub>12</sub>), макро- і мікроелементи (Са, Mg, Fe, Cu, Zn, Se та ін.). Крім того, результати досліджень продемонстрували (Торшин, Громова, 2010), що в одній пігулці препарату міститься майже 120 мкг ліпоєвої кислоти (тіоктова кислота). У клінічній практиці гепатопротекторні властивості ліпоєвої кислоти відомі понад 50 років, більшість наукових публікацій присвячено поліпшенню печінкового кровотоку на фоні застосування цієї речовини. Як відомо, ліпоєва кислота є кофактором піруватдегідрогеназного та альфа-кетоглутаратдегідрогеназного комплексів, що залучені в енергетичний метаболізм. Також тіоктова кислота має антиоксидантні властивості та бере участь у регуляції ліпідного і вуглеводного обміну. Важливо зазначити про наявність фолатів (20 мкг тетрагідрофолату) в Прогепарі, оскільки ці сполуки стимулюють поділ та ріст клітин. Тому їх рівень в організмі повинен бути оптимальним. Дефіцит фолатів в організмі людини характерний для захворювань печінки. Нестача фолатів гальмує перехід мегалобластичної фази кровотворення в нормобластичну та призводить до мегалобластної анемії, при якій процес кровотворення гальмується на фазі незрілих еритроцитів. Утворені еритроцити — нестійкі, швидко руйнуються, наслідком чого є гіпербілірубінемія [17].

Проведені за останні 20 років дослідження в клінічній, експериментальній та молекулярній фармакології вказали на гепатопротекторні властивості ціанокобаламіну, цистеїну, холіну і міоїнозитулу. Однак ці гепатопротекторні компоненти ніколи раніше не використовувалися в складі одного препарату. У новому фармакологічному дизайні складу Прогепару ці речовини, як зазначалось вище, містяться в одній пігулці. Кожен із цих компонентів завдяки специфічним молекулярним механізмам сприяє поліпшенню кровотоку в печінці, регенерації гепатоцитів і, відповідно, інтенсифікації репаративних здатностей печінкової тканини і процесів детоксикації, що підтверджується в багаточисельних клінічних дослідженнях [18, 19].

Сьогодні позитивна роль вітамінів групи В у лікування захворювань печінки є беззаперечною. Взагалі участь вітамінів групи В у регуляції гомеостазу складно перебільшити, оскільки вони є безпосередніми учасниками низки біохімічних процесів в організмі людини, зокрема синтезують ацетилхолін, беруть участь у вуглеводному, енергетичному, жировому, білковому, водно-сольовому обміні, впливають на трофіку й діяльність нервової системи, мають антиоксидантні властивості — захищають організм від руйнівного впливу старіння, алкоголю й тютюну. Вони необхідні для утворення червоних кров'яних тілець і антитіл, для дихання клітин і їх росту, стимулювання продукції гормонів наднирників — глюкокортикоїдів, нормалізації ліпідного обміну й активації окислювально-відновних процесів в організмі. Зокрема, ціанокобаламін (вітамін В<sub>12</sub>) має виражену ліпотропну дію, що запобігає жировій інфільтрації печінки, підвищує споживання

кисню клітинами при гострій і хронічній гіпоксії. Вітамін В<sub>12</sub> бере участь у процесах переносу водню, активує синтез метіоніну. Посилюючи синтез і здатність до накопичення протеїну в організмі, ціанокобаламін також справляє анаболічний вплив. Підвищуючи фагоцитарну активність лейкоцитів та активізуючи діяльність ретикулоендотеліальної системи, ціанокобаламін підвищує імунітет. Низький рівень зазначеного вітаміну вдвічі прискорює розвиток захворювання, зокрема ураження печінки у хворих на СНІД. Також вітамін В<sub>12</sub> відіграє важливу роль у регуляції функції кровотворних органів: бере участь у синтезі пуринових і піримідинових основ, нуклеїнових кислот, необхідних для процесу еритропоєзу, активно впливає на накопичення в еритроцитах сполук, що містять сульфгідрильні групи. Від забезпеченості ціанокобаламіном залежить широкий спектр емоційних і пізнавальних здібностей. Підтримка оптимального рівня даної речовини дозволяє запобігти депресії, старечому недоумству та сплутаності мислення, допомагає стримувати розлад розумової діяльності в результаті СНІДу. Вітамін В<sub>12</sub> допомагає в лікуванні безсоння, а також у пристосуванні до зміни режиму сну й пильнування, що пояснюється участю ціанокобаламіну в синтезі мелатоніну. Вітамін В<sub>12</sub> тісно взаємодіє з іншими вітамінами і речовинами, його дисбаланс може призвести до збою в роботі складної системи і спричинити безліч захворювань. Ціанокобаламін забезпечує нормальний поділ клітин, а саме вони є найдрібнішими цеглинками, з яких і складається будь-який живий організм. Основні клітини, над створенням яких «працює» ціанокобаламін, — клітини крові. Вони здійснюють транспортування поживних речовин до тканин та органів, завдяки чому інші клітини мають можливість розвиватися, харчуватися, рости. Процес заміни старих клітин новими відбувається в організмі постійно. Так, усі органи отримують можливість очищатися, відновлюватися і нормально функціонувати. Існує захворювання — анемія, що виникає у разі нестачі кров'яних клітин [1, 20]. Тому корекція дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> є важливим елементом у лікуванні різних патологічних станів, зокрема хронічних захворювань печінки.

Наступний, але не менш важливий компонент препарату Прогепар — холін (вітамін В<sub>4</sub>). Це сполука азоту, схожа з аміаком, добре розчиняється у воді, стійка до нагрівання. Виділили цей вітамін із жовчі, тому він і отримав назву «холін» (від лат. chole — «жовта жовч»). Користь вітаміну В<sub>4</sub> величезна, для нього характерна низка позитивних властивостей: мембранопротекторна (захищає клітинні мембрани), антиатеросклеротична (зменшує кількість холестерину), ноотропна, заспокійлива. Тому мінімізувати роль холіну в організмі ніяк не можна. Холін хлорид входить до складу фосфоліпідів лецитину, ацетилхоліну сфінгомеліну, тобто міститься практично в усіх клітинах тіла. Холін відіграє істотну роль у синтезі фосфоліпідів і в обміні їх у печінці. На його вітамінні властивості звернув увагу О.Я. Данилевський (1891), який відзначив, що лецитин — така ж необхідна основна речовина, як і білки,

а молекула лецитину містить залишок холіну. Холін є ліпотропним фактором, що запобігає жировій інфільтрації печінки, або зменшує її, впливає на процеси кровотворення. Він є важливим джерелом метильних груп, необхідних для низки біохімічних перетворень в організмі, бере участь в окисних реакціях, процесах всмоктування жирів у кишечнику, їх обміні та транспортуванні. Екзогенний холін надходить до травного каналу у вільному і зв'язаному стані. Зв'язаний холін в організмі піддається звичайним перетворенням, частина холіну в організмі синтезується. Основою молекули є серин, з якого після декарбоксілювання утворюється етаноламін. Метильні групи в молекулі етаноламіну вводяться шляхом трансметиловання. Донаторами метильних груп є метіонін, фолієва кислота і вітамін  $B_{12}$ . У більшості випадків власний біосинтез не задовольняє потреб організму, необхідний екзогенний холін. Надлишок холіну виводиться з організму з сечею, калом, потом. З жиру і холіну в печінці утворюються лецитини, при їх наявності забезпечується постійний відтік жирових речовин із печінки в загальне кровоносне русло, що запобігає надмірному відкладенню жиру. Ці процеси перебігають головним чином у мітохондріях гепатоцитів [21]. Великі дози холіну впливають на органи з холінергічною іннервацією подібно до ацетилхоліну, але значно слабше. Після встановлення властивості холіну запобігати ожирінню печінки він був віднесений до вітамінів групи В. Дефіцит холіну призводить до жирової інфільтрації і геморагічної дегенерації печінки та нирок, а також інволюції щитоподібної залози. Щоденна потреба в холіні дорослої людини становить 250–600 міліграмів. Добова доза залежить від маси тіла, віку і наявності захворювань. Додатковий прийом вітаміну  $B_4$  потрібний маленьким дітям (до 5 років), вагітним жінкам, а також людям, робота яких пов'язана з розумовою працею. Холін виробляється в печінці і мікрофлорі кишечника, але цієї кількості недостатньо для покриття усіх людських потреб. Додаткове введення вітаміну потрібне для підтримки життєдіяльності організму [1].

Користь вітаміну  $B_4$  незаперечна, він бере активну участь у життєво важливих процесах, тому не можна не сказати про те, до яких негативних наслідків може призвести нестача цієї речовини в організмі. За відсутності холіну в організмі молекули холестерину починають склеюватися із залишками білків, утворюючи бляшки, що закупорюють судини. Найгірше, коли цей процес відбувається в мікроскопічних судинах мозку. Клітини, що не отримують достатньо живлення і кисню, починають відмирати, значно погіршується розумова діяльність, з'являються забудькуватість, пригніченість настрою, розвивається депресія. Нестача вітаміну  $B_4$  викликає дратівливість, втому, нервові зриви; розлад кишечника (діарею), гастрити, підвищення артеріального тиску, погіршення в роботі печінки, уповільнення росту в дітей. Тривала нестача холіну провокує виникнення жирової інфільтрації печінки, некрози печінкової тканини з переродженням у цироз або навіть в онкологію. Достатня кількість вітаміну  $B_4$  не лише за-

побігає, але і ліквідує вже існуюче «ожиріння» печінки, саме тому холін застосовують для профілактики і лікування захворювань печінки [1, 22].

Міоїнозитол є одним з різновидів інозитолових шестиатомних спиртів. Інозитол, або вітамін  $B_8$ , у звичайних умовах синтезується в людському організмі. Фактично людське тіло використовує інозитол як нутрієнт, потреба в якому на 3/4 покривається за рахунок ендогенного синтезу. Це означає, що інозитол не є незамінним вітаміном і належить до групи вітаміноподібних речовин. Незважаючи на те, що природним джерелом інозитолу в організмі є ендогенний синтез, цей нутрієнт також можна отримати з їжі рослинного і тваринного походження, тому знайти природне джерело інозитолу нескладно. В окремих випадках, коли організм не в змозі забезпечити себе необхідною кількістю цього нутрієнту, додатковим джерелом стають харчові добавки, вироблені у фармацевтичних лабораторіях. Інозитол (синонім — інозит) був виявлений у сечі хворих на цукровий діабет понад 100 років тому, але про його можливу роль у харчуванні заговорили лише в 1941 р., коли Гавін і Мак-Хенрі встановили ліпотропну властивість інозитолу у щурів. Потім було продемонстровано, що інозитол виліковує алопецію, яка виникає у щурів і мишей та фоні певної дієти. Проте внаслідок низки причин, викладених нижче, роль інозитолу як вітаміну для людини залишається неясною. Існує дев'ять стереоізомерів інозитолу, і кожен із них виконує в людському організмі певну функцію. Більшість дослідників найбільш важливим вважають міоїнозитол, що є необхідним компонентом у механізмах передачі імпульсу в нервовій тканині, головному мозку і нервово-м'язових синапсах. Окрім цього, міоїнозитол бере участь у роботі систем внутрішньоклітинної сигналізації. Як зазначалось, інозитол існує у дев'яти можливих стереоізомерах, з яких у живій клітині наявна тільки одна форма міоїнозитолу. Саме міоїнозитол виступає як передавач сигналу регуляції рівнів внутрішньоклітинного кальцію, сигналу від рецептора інсуліну, бере участь у розщепленні жирів і зниженні рівня холестерину в крові, модуляції активності нейротрансмітерів та ін. Міоїнозитол і його похідні містяться у фруктах (дині, апельсинах), бобових, зернах, горіхах. Необхідна кількість цього вітаміну значно впливає на функціонування нирок і печінки, сприяє реалізації біологічних ефектів фактора росту гепатоцитів, запобігає розвитку стеатогепатиту, цирозу печінки, стимулює секрецію жовчі, підтримує функції клітин ниркових каналців.

Наступні, не менш важливі складові препарату Прогепар — це амінокислоти. Роль амінокислот у життєздатності будь-якої клітини в організмі людини, в тому числі гепатоцита, є дуже важливою. Людське тіло складається з клітин, які, у свою чергу, складаються з білка, саме тому людина має потребу в продуктах харчування, які містять білки, щоб відновлювати витрачені запаси. Але білки бувають різні і виконують певні функції. Є і такі білки, що не мають цінності для організму, а цінність білка визначається тільки кількістю

важливих амінокислот. Амінокислоти являють собою структурні хімічні одиниці, що утворюються з білків. У природі відомо 150 видів амінокислот, але людині потрібно всього 20 із них. Наш організм навчився самостійно виробляти 12 амінокислот за умови, що в ньому вистачає необхідних речовин. Але 8 амінокислот відтворити неможливо, вони повинні надходити в організм іззовні, такі кислоти називаються незамінними.

Однією з важливих амінокислот, що має особливе значення у роботі печінки, є цистеїн. Цистеїн синтезується в організмі свавців із серину за участю метіоніну як джерела сірки, а також аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) і вітаміну В<sub>6</sub>. У деяких мікроорганізмах джерелом сірки для синтезу цистеїну може бути сірководень. Цистеїн бере участь у процесах перемінування, сприяє травленню, знешкодженню деяких токсичних речовин і захищає організм від шкідливої дії радіації. Цистеїн — один із найпотужніших антиоксидантів, при цьому його антиоксидантну дію посилює одночасне застосування вітаміну С і селену. Цистеїн є попередником глутатіону — речовини, що захищає клітини печінки та головного мозку від пошкодження алкоголем, деякими лікарськими препаратами і токсичними речовинами, що містяться в сигаретному димі [25].

Таким чином, роль вищезазначених біологічно активних речовин є значущою у функціонуванні печінки, а відтак, і лікуванні хворих на хронічні захворювання печінки. Тому дуже важливим і перспективним є створення нових мультикомпонентних гепатопротекторів. У даному контексті поява біологічного полікомпонентного гепатопротектора Прогепар є позитивним та необхідним кроком на шляху оптимізації лікування цього контингенту хворих.

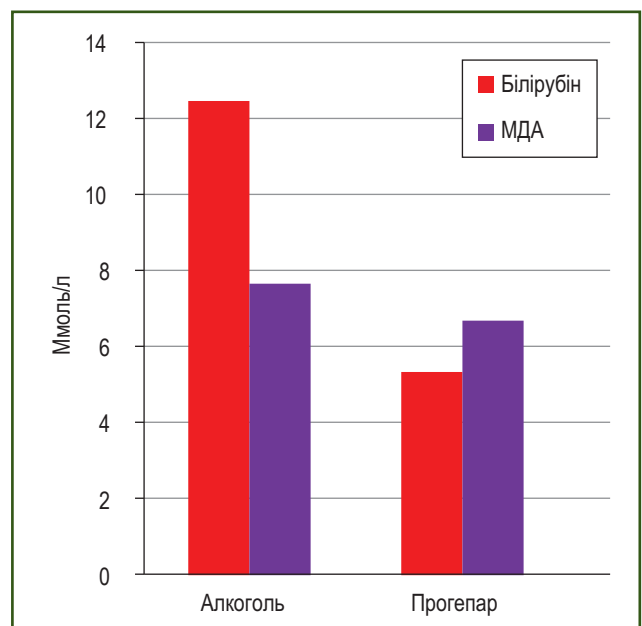
Оскільки у наш час наука і практика базуються на доказовій медицині, визначити, чи є препарат ефективним та безпечним, можуть лише результати якісних клінічних досліджень. Так чи інакше, але гепатопротектори, покликані зберігати та відновлювати ушкоджену тканину печінки, сьогодні становлять значний сегмент фармацевтичного ринку нашої країни і вельми популярні у населення. На сучасному етапі отримано достатній досвід застосування препарату Прогепар у лікуванні хворих із патологією печінки, що підтверджується низкою наукових робіт у різних країнах світу, однак дослідження продовжуються [17, 26].

На цей момент експериментальні дослідження гідролізату печінки, що входить до складу препарату Прогепар, проведені на щурах лінії Вістар. Дослідження культури клітин печінки *in vitro* показали, що застосування гідролізату печінки статистично значимо нейтралізувало токсичний вплив тетрахлорметану за даними метаболічних тестів печінки (поліпшення синтезу АТФ і споживання глюкози). У щурів, печінка яких була частково вилучена, при застосуванні гідролізату печінки спостерігалось поліпшення синтезу АТФ у гепатоцитах, викид жовчі збільшувався. Внутрішньом'язове введення гідролізату печінки тваринам із частково видаленою печінкою продемонструвало позитивний вплив на білково-синтетичну функцію в збереженій

тканині печінки. Пероральне застосування препарату Прогепар у щурів зі значним алкогольним навантаженням значно підвищує білково-синтетичну функцію гепатоцитів, знижує рівень вільного колагену і кількість уражених жировою інфільтрацією гепатоцитів [18, 19].

За результатами експериментального дослідження (Назаренко, Гришина, 2010) встановлена ефективність застосування препарату Прогепар при алкогольному ураженні печінки. Експериментальну модель було створено шляхом введення щурам через зонд у шлунок 40% етилового спирту із розрахунку 8 мг/кг упродовж 7 діб. Результати дослідження продемонстрували ураження печінки [27], зокрема підвищення біохімічних показників загального білірубіну та малонаового діальдегіду (МДА) порівняно з інтактними тваринами (рис. 4).

При експериментальному відтворенні інфекційного процесу з використанням пневмококів, паратифозних мікроорганізмів при лікуванні гідролізатом печінки підвищується виживаність клітин печінки. Гідролізат печінки стимулює множинні бактерицидні явища, в тому числі фагоцитоз, і стимулює утворення антитіл [28]. В одному із сучасних досліджень обстежено 556 хворих на гістологічно підтверджений хронічний гепатит. Усім хворим провели тримісячний курс лікування із пероральним застосуванням гідролізату печінки (монокомпонентний препарат Progerarum S або комбінований препарат Прогепар пігулки або плацебо). За результатами досліджень доведено, що при порівнянні ступеня змін біохімічних показників, що віддзеркалюють функціональний стан печінки (аланінамінотрансфераза, аспарагін-амінотрансфераза, тимолова проба,  $\gamma$ -глобулін), у групах прийому комбінованого препарату та плацебо мало місце вірогідне покращення в 1-й групі ( $p < 0,001$ ) та значне покращення функцій печінки на фоні терапії комбінованим пре-



**Рисунок 4 — Порівняльний аналіз середніх показників білірубіну та МДА при застосуванні препарату Прогепар**

паратом порівняно з використанням монокомпонентного ( $p < 0,05$ ). Частота розвитку негативних ефектів (відчуття дискомфорту в епігастрію, нудоту, головний біль), що не потребували припинення лікування, не перевищило 4 %. Автори досліджень дійшли висновку, що ефективність пероральних препаратів гідролізату печінки обумовлена відновленням уражених гепатоцитів та зменшенням активності патологічного процесу в печінці відповідно [26].

Низка експериментальних і клінічних досліджень підтверджує ефективність застосування препарату Прогепар у лікуванні різних патологічних станів печінки. Відомі найважливіші результати терапії пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки: поліпшення апетиту вже після декількох днів терапії; поліпшення самопочуття й зниження стомлюваності протягом перших 2 тижнів терапії; поліпшення загального соматичного стану з першого тижня терапії; збільшення діурезу у пацієнтів із набряками, у тому числі пацієнтів з асцитом, починаючи з перших двох тижнів застосування. Результати лікування 110 пацієнтів за допомогою внутрішньовенного введення гідролізату печінки тварин показали ефективність проведення курсів лікування від декількох місяців до декількох років. Терапія гідролізатом печінки підвищує виживаність пацієнтів із компенсованим цирозом. При застосуванні препарату Прогепар у хворих на цироз печінки спостерігається поліпшення стану тканин паренхіми печінки, що підтверджується гістологічними дослідженнями [29, 30]. Згідно з результатами, опублікованими Йессбергером (1956), при введенні гідролізату печінки здоровим людям посилення утворення сульфгідрильних груп не спостерігалось, в той час як у пацієнтів із цирозом печінки і гепатитом спостерігалось збільшення кількості сульфгідрильних груп, що, у свою чергу, позитивно впливало на білковий обмін [31]. Прийом Прогепару призводить до вірогідного підвищення детоксикаційної функції печінки, підвищення синтезу альбуміну. У багатоцентровому клінічному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (82 лікувальних заклади Японії) у 1015 пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки було доведено, що прийом препарату Прогепар по 2 пігулки тричі на день протягом 12 тижнів призвів до поліпшення функцій печінки. Як плацебо використовувалися зовні ідентичні з препаратом Прогепар пігулки з молочним цукром. Вже на 8-му тижні прийому препарату у пацієнтів, які отримували Прогепар, спостерігалася нормалізація показників АСТ/АЛТ ( $p < 0,01$ ) [18].

Важлива позитивна властивість Прогепару (як і інших гепатопротекторів) — відносна безпека, що характеризується відносною відсутністю серйозних побічних реакцій та небезпеки передозування. Однак велику увагу науковців привертають питання безпеки застосування Прогепару, зважаючи на тваринне походження сировини цього препарату. Як відомо, при неадекватних процедурах очищення препарати на основі екстрактів тваринного походження можуть переносити різні патогенні мікроорганізми та пріони (безнуклеїнові білки). Згідно з класифікацією ВООЗ (1998), ліки,

отримані з тканин корів, поділяються на 2 категорії щодо потенційної небезпеки переносу пріонових захворювань [9].

Перша категорія небезпеки:

- ліки, отримані з мізок корів і телят;
- ліки, отримані з очного яблука;
- ліки, отримані з печінки.

Друга категорія небезпеки:

- препарати з крові корів.

За умов тестування в спеціальних лабораторіях наявність пріонів та отримання висновку про їх відсутність препарати 1-ї та 2-ї категорії небезпеки не є джерелом зараження та дозволяються до застосування.

Кінцева фармацевтична субстанція гідролізату печінки, що входить до складу препарату Прогепар, абсолютною стерильна. Максимальний ступінь пріонової безпеки досягнуто за рахунок декількох важливих факторів. По-перше, гідролізати виготовляються з печінки бичків віком до 6 місяців, які знаходяться під постійним медичним наглядом та регулярно тестуються на наявність пріонових захворювань. По-друге, гідролізат печінки проводиться за патентованою технологією, що передбачає очищення від жирової фракції та білковий протеоліз білків екстракту. Обробка білків печінки в даному препараті проводиться за допомогою високо-технологічного ферментативного лізису з отриманням пептидів із малою масою (до 10 000) [9].

## Висновки

Таким чином, оригінальний німецький біологічний препарат Прогепар має всі ознаки ефективного гепатопротектора, сприяє збереженню та відновленню структури гепатоцитів, гальмує формування сполучної тканини в печінці, сприяє поліпшенню місцевого кровотоку в печінковій тканині, покращує функціональні показники роботи печінки. Фармакологічні особливості препарату Прогепар, що характеризується поєднанням низки біологічно активних речовин, зокрема незамінних амінокислот, олігопептидів та нуклеозиду, вітамінів, мікроелементів, пептидів, міоїнозитулу і цистеїну в одній пігулці, обумовлюють ефективне і безпечне використання даного гепатопротектора в лікуванні хворих на хронічні захворювання печінки різної етіології.

## Список літератури

1. *Наглядная биохимия / Под ред. Я. Кольмана, К.-Г. Рема. — М., 2009. — 469 с.*
2. *Шойфет М.С. 100 великих врачей. — М.: Вече, 2004. — 528 с.*
3. *Андрейчин М.А. Вирусні гепатити. Лекція. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 52 с.*
4. *Запорожець Т.Ю. Епідеміологія, етіологія, патогенез та перебіг неалкогольного стеатогепатиту у сполученні з остеопорозом / Т.Ю. Запорожець, І.В. Лоскутова // Медицина. Фітотерапія. Часопис. — 2014. — № 2. — С. 24.*
5. *Powell E.E. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years / E.E. Powell, W.G. Cooksley, R. Hanson [et. al.] // Hepatology. — 1990. — № 11. — P. 74-80.*



6. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2002. — № 4. — С. 21-25.
7. Буеверов А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буеверов, М.В. Маевская // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2003. — № 3. — С. 2-7.
8. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Рук-во для практикующих врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буевеорова. — М.: Литтерра, 2009. — 296 с.
9. Молекулярная и клиническая фармакология препарата Прогепар / Под ред. О.А. Громовой, И.Ю. Торшин. — М., 2010. — 107 с.
10. Гепатопротекторы / Под ред. С.В. Оковитого, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчика [и др.]. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 28-36.
11. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // *Здоровье Украины*. — 2009. — № 6(1). — С. 7-10.
12. Preisig F. Supplements to the editorial, Liver protection therapy / F. Preisig // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* — 1970. — № 59(45). — P. 1559-1560.
13. Хорстрес Х. // *Медицинише клиник*. — 1935. — № 11. — С. 1689.
14. Bergmann G.V. Zur linik der Leberkrankheiten / G.V. Bergmann // *Dtsch. Med. Wschr.* — 1931. — № 57. — P. 1965-1971.
15. Gros H. Modern treatment of chronic hepatopathy / H. Gros // *Dtsch. Med. J.* — 1961. — № 12. — P. 221-222.
16. Koizumi T. Effects of liver hydrolyzate on the liver and serum protein levels of partially hepatectomized rats / T. Suematsu // *Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine*. — 1972. — № 49. — P. 1687-1688.
17. Громова О.А. Механізми дії і клінічна ефективність комбінованого гепатопротекторного препарату Прогепар / О.А. Громова, В.Ю. Торшин, В.С. Юргель і співавт. // *Важкий пацієнт*. — 2009. — № 12. — С. 17.
18. Баяши А.О. Воздействие гидролизата печени на циркуляцию крови при хронических заболеваниях печени / А.О. Баяши, Х. Акиома, Х. Тацаки // *Арцнаймиттель Форшунг*. — 1972. — № 22. — С. 578-580.
19. Fujisawa K. Therapeutic effects of liver hydrolyzate Prohepar in chronic hepatitis — A double-blind controlled study / K. Fujisawa, H. Suzuki, S. Yamamoto [et al.] // *Asian Med. J.* — 2008. — № 26(8). — P. 497-526.
20. Пархоменко Ю. М., Донченко Г.В. Вітаміни в здоров'ї людини. — К.: Академперіодика, 2006. — 182 с.
21. Романовский В. Е., Синькова Е.А. Витамины и витаминотерапия. Серия «Медицина для вас». — Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. — 320 с.
22. Васильева А. Витамины и минералы — энергия жизни. — СПб.: Невский проспект, 2001. — 160 с.
23. Громова О.А., Сатарина Т.Е., Калачева А.Г., Лиманова О.А. Структурированный вопросник по оценке дефицита витаминов. Рационализаторское предложение № 2461 от 17.11. 2008 г.
24. Melmed S. Myo-inositol clearance in renal failure and in patients with normal kidney function S. Melmed, L.M. Lewin, H. Bank // *Am. J. Med. Sci.* — 1977. — Vol. 274, № 1. — P. 55-59.
25. Справочник лекарственных средств Видаль. — М., 2010. — С. 1298.
26. Бурков С.Г. Применение препарата Прогепар® в клинической практике / С.Г. Бурков, Н.В. Егорова, О.В. Аронова, С.А. [и др.] // *РМЖ*. — 2011. — № 31. — С. 1-4.
27. Демидов В.И. Исследование эффективности Прогепара при экспериментальном повреждении печени алкоголем и парацетамолом: биохимия и гистология / В.И. Демидов, О.А. Назаренко, Е.Ю. Егорова [и др.]. — *Фарматека*. — 2011. — № 2. — С. 8-12.
28. Вахтер Х. Влияние гидролизата печени на течение основных инфекций / Х. Вахтер // *Арцнаймиттель Форшунг*. — 1954. — № 4. — С. 201-208.
29. Беккер В. Лечение цирроза печени с помощью внутривенных инъекций печени / В. Беккер // *Медицинише клиник*. — 1956. — № 51(15). — С. 641-645.
30. Бауман В., Кюнкель Б. Терапия цирроза печени с помощью Прогепара / В. Бауман, Б. Кюнкель // *Германский медицинский журнал*. — 1953. — № 11(8). — С. 257-260.
31. Йессбергер И. Динамика свободных сульфгидридных групп в крови после введения гидролизата печени / И. Йессбергер // *Акта гепатологика*. — 1956. — № 1(4). — С. 7-10.

Отримано 10.06.15 ■

Степанов Ю.М., Бреславец Ю.С.  
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»,  
 г. Днепропетровск

Stepanov Yu.M., Breslavets Yu.S.  
 State Institution «Institute of Gastroenterology of National  
 Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk,  
 Ukraine

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ПРОГЕПАР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГЕПАТОБИЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (обзор)

**Резюме.** В статье представлен обзор научных исследований относительно оценки эффективности и безопасности применения биологического гепатопротектора Прогепар у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Используемые схемы терапии способствовали нормализации печеночных проб, улучшению общего состояния пациентов, в частности уменьшению проявлений астенического синдрома.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, гидролизат печени, гепатопротектор Прогепар.

#### CLINICAL EXPERIENCE OF USING BIOLOGICAL HEPATOPROTECTOR PROHEPAR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEPATOBILIARY PATHOLOGY (Review)

**Summary.** The article provides an overview of researches to assess the efficacy and safety of using biological hepatoprotector Prohepar in patients with chronic diffuse liver diseases. Used regimens contribute to the normalization of liver function tests, improve general condition of the patient, in particular a decrease in the manifestations of asthenic syndrome.

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, liver hydrolyzate, hepatoprotector Prohepar.