

Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относится к наиболее часто встречающимся хроническим заболеваниям печени. В большинстве случаев ее диагностируют при проведении ультразвукового исследования у пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов, либо она является находкой в результате обследования по поводу другого заболевания.

Предполагаемая распространенность НАЖБП в общей популяции стран Западной Европы составляет 20-40%. Заболевание чаще встречается среди лиц всех возрастных групп с ожирением и сахарным диабетом, но наибольшему риску подвержены пациенты с метаболическим синдромом (МС). Именно в группе с МС, которая включает пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением, гипертриглицеридемией, частота развития НАЖБП колеблется в пределах 70-100%.

Основной целью терапии больных НАЖБП является предотвращение прогрессирования заболевания, перехода стеатоза в стеатогепатит, последнего — в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Сегодня не существует четких данных об эффективности того или иного лекарственного препарата при лечении НАЖБП. Терапевтические подходы заключаются в коррекции выявленных сопутствующих метаболических нарушений и модификации образа жизни с целью снижения вероятности развития у больных МС. Очевидно одно — медикаментозная терапия НАЖБП наряду с немедикаментозными средствами коррекции успешна только тогда, когда направлена на основные звенья развития заболевания. Более того, адекватно проведенная гепатопротекция позволяет не только получить терапевтический эффект, но и предотвратить развитие таких ассоциированных с НАЖБП состояний, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия.

Особого внимания заслуживают препараты с детоксикационными и антиоксидантными свойствами, которые способствуют регрессу нарушений в печени при НАЖБП (уровень доказательности II).

Еще в прошлом столетии R. Preisig были сформулированы основные требования к идеальному препарату с гепатопротективными свойствами:

- высокая абсорбция;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- способность уменьшать воспаление, подавлять фиброгенез, стимулировать регенерацию печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- отсутствие гепатотоксичности.

Несмотря на то что в последние годы арсенал современных гепатопротективных средств расширился, поиск оптимального гепатопротективного препарата остается предметом научных изысканий.

В клинике Института терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины провели открытое несравнительное неконтролируемое исследование, цель которого — изучение эффективности и безопасности применения гепатопротектора Антраль в составе комплексной терапии НАЖБП путем оценки его влияния на выраженность основных клинических проявлений заболевания, показатели функциональных проб печени, липидного и углеводного обмена, а также инструментальные показатели, отражающие степень выраженности стеатоза печени.

Оригинальный синтетический гепатопротектор Антраль, разработанный на основе координационного соединения алюминия с N-(2,3-диметилфенил)-антралиновой кислотой, был синтезирован Институтом фармакологии и токсикологии АМН Украины и ОАО «Фармак». Его фармакологический эффект обусловлен пролонгированным противовоспалительным,

обезболивающим, жаропонижающим действием, а также иммуномодулирующими свойствами, противовирусной активностью по отношению к вирусам гепатита А, Е и В.

Мы обследовали 40 больных с НАЖБП в возрасте от 30 до 65 лет, средний возраст — 41,2±4,5 года, в том числе 35 мужчин и 15 женщин. Всех пациентов распределили в две группы: основную (20 человек) и контрольную (20 человек). Больные основной группы получали препарат эссенциальных фосфолипидов по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 9 нед и дополнительно Антраль по 200 мг 3 раза в сутки 3 нед, а после трехнедельного перерыва — еще 21 день. Пациенты группы контроля получали только препарат эссенциальных фосфолипидов по 2 капсулы 3 раза в сутки и витамин Е по 200 мг 1 раз в сутки в течение 9 нед. Оценку клинической эффективности препарата Антраль в составе комплексной терапии НАЖБП проводили по единой схеме, состоящей из четырех визитов: 1-й — до лечения; 2-й — на 21-й день от начала лечения; 3-й — на 42-й день от начала лечения; 4-й — на следующий день после окончания лечения.

Схема обследования пациентов с НАЖБП включала комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

- Опрос и осмотр больного с оценкой ведущих клинических синдромов. Степень выраженности для каждого клинического признака оценивали по следующей шкале: 0 — отсутствие признака; 1 — слабая степень выраженности; 2 — умеренная степень выраженности; 3 — значительная степень выраженности.

- Оценка антропометрических показателей (индекс массы тела (ИМТ), соотношение объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ)).

- Определение биохимических параметров сыворотки крови — АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общего билирубина и его фракций, общего холестерина (ХС), триглицеридов, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, а также глюкозы крови и уровня гликозилированного гемоглобина.

- Оценка гепатобилиарной системы с помощью ультразвукового сканера.

Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Анализ основных клинических симптомов в результате терапии показал, что у пациентов обеих групп (контрольной и основной) наступало клиническое улучшение в виде уменьшения и исчезновения проявления астено-вегетативного, диспепсического и абдоминально-болевого синдромов. При этом отмечалась разная скорость регресса основных клинических проявлений НАЖБП в основной и контрольной группах.

Изменение субъективных ощущений у больных основной группы наступало в среднем на 10-15 дней раньше, чем в контрольной. К концу курса лечения

наблюдалось практически полное устранение жалоб у пациентов обеих групп.

Следует обратить внимание на тот факт, что если к 21-му дню лечения слабость сохранялась у 13 человек основной группы и у 20 контрольной, то на 42-й день терапии только 9 пациентов основной группы и 12 контрольной имели незначительную степень выраженности этого симптома. К окончанию терапии слабость отсутствовала у 95% больных основной группы и 80% контрольной. Положительная динамика на фоне терапии отмечена в отношении такого проявления астено-вегетативного синдрома, как повышенная утомляемость и снижение работоспособности, что проявлялось разной скоростью регресса выраженности симптомов. Если ко 2-му визиту у 75% больных основной группы повышенная утомляемость и снижение работоспособности практически отсутствовали, то у 55% пациентов контрольной группы сохранялась слабая и умеренно выраженная активность этих симптомов. К окончанию курса терапии соотношение больных основной и контрольной групп, у которых не регистрировали этот симптом, составило 90% против 70%. Нарушений сна у участников основной группы к окончанию курса терапии не отмечали, при этом 10% пациентов контрольной группы имели слабую степень выраженности этого симптома.

В отношении основных проявлений диспепсического синдрома наблюдали следующую динамику: к окончанию курса терапии ни один из членов основной группы не испытывал тошноты, при этом у 30% контрольной группы проявления этого симптома были слабо выражены. Ко 2-му визиту уже 60% больных основной группы и 40% контрольной не предъявляли жалоб на снижение аппетита, тогда как к 4-му визиту соотношение в группах составило 95% против 85%. Нарушений стула не регистрировали в обеих группах к 4-му визиту.

Если исходно чувство горечи во рту разной степени выраженности в основной группе имели 100% пациентов, а в контрольной — 95%, то ко 2-му визиту этот симптом сохранялся практически у такого же количества пациентов, но в меньшей степени выраженности. К окончанию терапии была достигнута положительная динамика в виде отсутствия чувства горечи у 90% больных основной группы и 80% — контрольной.

Положительная динамика получена в отношении абдоминально-болевого синдрома, который ко 2-му визиту имел

место у 50% пациентов основной группы и 55% — контрольной, из них слабо выраженный у 20% основной группы и у 35% — контрольной. К окончанию терапии 90% больных основной группы и 80% — контрольной не предъявляли жалоб на чувство тяжести в правом подреберье.

Следует отметить, что постепенный регресс клинических проявлений у пациентов с НАЖБП, касающийся динамики астеновегетативного, диспепсического и абдоминально-болевого синдромов, обусловлен прежде всего тем, что преимущественное большинство пациентов имели сопутствующие метаболические нарушения углеводного и липидного обмена. Это клинически проявлялось наличием у них нарушения толерантности к углеводам, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии и т.д., что усугубляло клиническое разрешение заболевания печени.

Была отмечена положительная динамика разной степени выраженности со стороны антропометрических показателей у пациентов основной и контрольной групп (табл. 1).

Среднее снижение ИМТ к 4-му визиту (на 64-й день) по сравнению с исходным ($p < 0,05$) составило в основной группе $1,5 \pm 0,4$ кг/м² или $5,4 \pm 2,8\%$. Это дает основание предполагать, что, несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы между начальной и конечной точками ОТ/ОБ и наличие динамики в снижении ИМТ, препарат Антраль обладает собственной метаболической активностью.

После анализа индивидуальных антропометрических показателей оказалось, что у 1/3 обследуемых пациентов даже незначительное снижение ИМТ сопровождалось выраженным уменьшением окружности талии. Это свидетельствовало о том, что снижение ИМТ произошло преимущественно за счет висцерального, а не подкожного жира. Среднее снижение ОТ/ОБ в основной группе к 4-му визиту по сравнению с исходным составило $0,18 \pm 0,08$ ($p < 0,05$).

В ходе исследования была выявлена положительная динамика эхоскопических симптомов, характеризующих выраженность стеатоза печени, причем в большей степени у пациентов основной группы (табл. 2). Так, если исходно 4 пациента (20%) основной группы имели III степень стеатоза печени, 11 (55%) — II степень, 5 (25%) — I степень, то к окончанию терапии произошло перераспределение пациентов в группах: количество участников с I степенью стеатоза печени увеличилось до 13 человек (65%), со II степенью стеатоза — 7 больных (35%). Пациентов, имеющих III степень стеатоза печени, не регистрировали. Подобной положительной динамики в контрольной группе не выявили.

Полученные данные подтверждают метаболическую активность препарата Антраль.

Таблица 1. Динамика антропометрических данных на фоне терапии

Показатель	1-й визит		4-й визит	
	Основная группа, n=20	Контрольная группа, n=20	Основная группа, n=20	Контрольная группа, n=20
ИМТ (кг/м ²)	32,5±2,0	31,9±2,8	31,0±2,2 ¹⁾	31,7±2,1
ОТ/ОБ	1,04±0,06	0,96±0,08	0,86±0,04	0,95±0,03

Примечания: ¹⁾ — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями на 1-м визите.

При этом такие показатели, как увеличение размеров и утолщение стенки желчного пузыря, стаз желчи, наличие конкрементов и увеличение размеров поджелудочной железы, существенной сонографической динамики в обеих группах не имели.

Следует отметить достоверное уменьшение размеров печени на фоне проводимой терапии больше в основной, чем в контрольной группе. Это, вероятно, является свидетельством того, что комплексная терапия с использованием препарата Антраль оказывает более выраженное репаративное действие (табл. 3).

Динамика биохимического спектра сыворотки крови на фоне терапии НАЖБП свидетельствовала о снижении активности воспалительного процесса в печени, что проявлялось снижением уровня энзимов, отражающих цитолитический синдром. Уровень АЛТ ко 2-му визиту достоверно снизился у пациентов обеих групп, имел тенденцию к снижению к 3-му визиту и не отличался от контрольных значений к окончанию терапии ($p < 0,05$). Несколько иная тенденция отмечалась в уровне АСТ, который лишь к 4-му визиту у пациентов только основной группы достоверно снизился в сравнении с исходными значениями — $0,36 \pm 0,04$ ммоль/л против $1,18 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Подтверждением уменьшения активности воспалительного процесса в печени на фоне терапии у пациентов с НАЖБП служило достоверное снижение показателя тимоловой пробы в основной группе уже ко 2-му визиту и было меньше изучаемого показателя до начала терапии в этой группе пациентов — $3,85 \pm 0,4$ у.ед. против $8,0 \pm 0,2$ у.ед., $p < 0,05$. Аналогичное, но несколько запоздалое снижение тимоловой пробы у пациентов контрольной группы, которое регистрировали лишь к 3-му визиту, сохранялось к окончанию терапии. При этом при сравнении показателей основной и контрольной групп к 4-му визиту была выявлена достоверная разница.

Существенные изменения претерпевала активность митохондриального фермента ГГТП, что проявлялось в снижении его уровня уже ко 2-му визиту у пациентов обеих групп с сохранением

такой же положительной динамики к окончанию терапии. Однако к 4-му визиту отмечена достоверная разница между показателями ГГТП у больных основной и контрольной групп. При этом достоверной разницы в показателях общего билирубина в обеих группах не наблюдали.

Несмотря на то что в процессе терапии у пациентов с НАЖБП контрольной и основной групп существенные изменения в углеводном обмене не достигнуты, обращало внимание достоверное снижение показателя глюкозы натощак у пациентов основной группы к окончанию терапии, что дает возможность предположить наличие у препарата Антраль способности оказывать метаболические эффекты в составе комплексной терапии.

К окончанию курса терапии у пациентов основной группы в липидном спектре сыворотки крови отчетливо прослеживалось достоверное снижение уровня ТГ, а также уровня общего ХС, тенденция к снижению ЛПНП и повышению ЛПВП.

После анализа индивидуальных показателей липидного состава сыворотки крови у пациентов основной группы оказалось, что использование комбинированной терапии привело к достоверному снижению уровня общего ХС на 13,7%, ЛПНП на 13,1%, а ТГ на 22,5% от исходных значений.

Какие-либо существенные изменения в липидном спектре сыворотки крови у пациентов контрольной группы не происходили.

При этом к концу терапии у 19 пациентов (95%) основной и 18 больных (90%) контрольной группы функциональная активность печеночных ферментов находилась в пределах физиологической нормы.

Полученные результаты позволили подтвердить цитопротективное, мембраностабилизирующее и репаративное действие проводимой терапии, причем со статистически значимыми различиями в исследуемых группах в пользу комплексной терапии с применением препарата Антраль.

Побочные эффекты у больных основной группы наблюдались крайне редко — у 1 пациента (5%) основной группы было

отмечено усугубление выраженности диспепсического синдрома к 18-му дню терапии, который купировался самостоятельно в течение 3 дней, что не потребовало отмены проводимой терапии. У пациентов контрольной группы в процессе терапии никаких дополнительных субъективных и объективных данных не выявили.

Учитывая то что возникновение описанной реакции наблюдалось однократно и не потребовало дальнейшей терапии сопровождения, следует предполагать, что развитие таких клинических проявлений было сопряжено с усугублением диспепсического синдрома на фоне стаза желчи в желчевыводящей системе. Других побочных эффектов, которые можно было бы связать с приемом препарата, не отметили.

Комплексную терапию с применением препарата Антраль у пациентов с НАЖБП, проводившуюся на основании субъективных ощущений больных и динамики объективных клинико-лабораторных и инструментальных критериев, все больные НАЖБП (100%) оценили как эффективную.

Таким образом, на основании проведенного исследования и полученных результатов в целом можно сказать, что применение гепатопротектора Антраль в составе комплексной терапии НАЖБП оказывает позитивное влияние на течение заболевания. Мы выявили положительную динамику основных клинических синдромов, проявляющуюся в уменьшении частоты встречаемости, продолжительности и интенсивности основных признаков астеновегетативного, диспепсического и абдоминально-болевого синдромов. У больных НАЖБП использование препарата способствовало уменьшению размеров печени в короткие сроки, что достоверно подтверждалось

ультразвуковым исследованием. В динамике комплексной терапии с применением гепатопротектора Антраль сонографически отмечено достоверное снижение степени выраженности стеатоза печени без существенных изменений со стороны размеров и утолщения стенки желчного пузыря и эхоплотности поджелудочной железы. **Показано положительное влияние комплексной терапии с применением препарата Антраль на показатели, отражающие функциональную активность печени, что подтверждалось достоверным снижением активности ферментов, свидетельствующих о наличии цитолитического и холестатического синдромов, а также уровня ГГТП; на показатели липидного обмена с достоверным снижением уровня триглицеридов и незначительным — общего холестерина; углеводного обмена с тенденцией к снижению гликемии.**

Препарат Антраль хорошо переносится в составе комплексной терапии при режиме дозирования 200 мг 3 раза в сутки в течение 21 дня, а затем после 3-недельного перерыва с повторным курсом в такой же дозировке и одинаковой длительности применения. Отмечена высокая приверженность пациентов с НАЖБП к терапии.

На основании представленных результатов исследования препарат Антраль можно считать эффективным средством, отвечающим современным требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам с гепатопротективными свойствами, что позволяет рекомендовать его в составе комплексной терапии НАЖБП как в период повышения активности воспалительного процесса, так и для поддерживающего лечения. Низкая частота побочных эффектов дает основания для его широкого применения в клинической практике.

3

Таблица 2. Динамика показателей ультразвукового исследования органов брюшной полости у больных НАЖБП

Эхокопические симптомы	1-й визит		4-й визит	
	Основная группа, n=20 (%)	Контрольная группа, n=20 (%)	Основная группа, n=20 (%)	Контрольная группа, n=20 (%)
Выраженность стеатоза				
I ст. – минимальная (+)	5 (25)	4 (20)	13 (65)	8 (40)
II ст. – умеренная (++)	11 (55)	12 (60)	7 (35)	10 (50)
III ст. – выраженная (+++)	4 (20)	4 (20)	–	2 (10)
Очаговая жировая инфильтрация	3 (15)	3 (5)	–	3 (15)
Увеличение размеров печени	18 (90)	18 (90)	3 (15)	8 (40)
Увеличение размеров желчного пузыря	11 (55)	10 (50)	9 (45)	8 (40)
Утолщение стенки желчного пузыря	10 (50)	8 (40)	8 (40)	8 (40)
Стаз желчи	10 (50)	9 (45)	10 (28,6)	12 (34,3)
Наличие конкрементов	2 (10)	4 (20)	2 (10)	4 (20)
Увеличение размеров поджелудочной железы	6 (30)	6 (30)	6 (30)	6 (30)

Таблица 3. Динамика размеров правой и левой долей печени при ультрасонографии у больных НАЖБП (M±m)

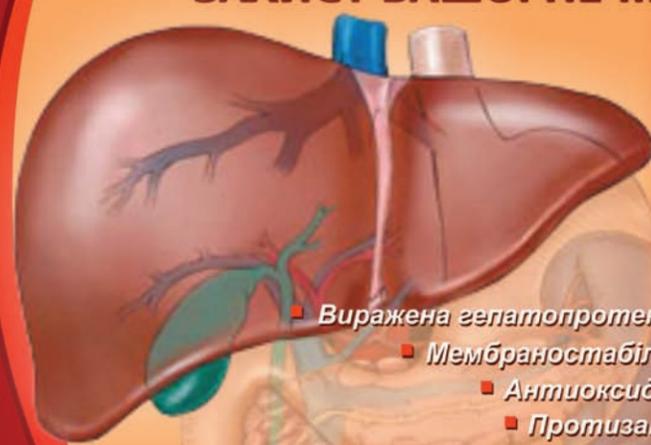
Показатель	1-й визит		4-й визит	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Передне-задний размер правой доли печени, см	$16,4 \pm 0,2$	$16,0 \pm 0,4$	$12,6 \pm 0,4$ ¹⁾	$13,0 \pm 0,4$ ¹⁾
Передне-задний размер левой доли печени, см	$8,2 \pm 1,7$	$7,8 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,3$ ¹⁾	$7,0 \pm 0,5$

Примечания: ¹⁾ - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями на 1-м визите.

Оригінальний універсальний гепатопротектор

АНТРАЛЬ®

ЗАХИСТ ВАШОЇ ПЕЧІНКИ!



Дія:

- Виражена гепатопротекторна
- Мембраностабілізуюча
- Антиоксидантна
- Протизапальна
- Знеболююча
- Імуномодулююча

Антраль не має жовчогінної дії, але стабілізація клітинних мембран сприяє фізіологічній секреції жовчі, а відновлення міжклітинних зв'язків - нормалізації її відтоку.



Лікарський засіб. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Перед застосуванням ознайомитись з інструкцією або проконсультуватись з лікарем. РП. № UA/6893/01/02 від 17.08.2007 р. Виробник ВАТ "Фармак", м. Київ, тел.: (044) 496-87-14. www.farmak.ua

Фармак®