

# ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІТОПРЕПАРАТУ ГЕПАКЛІН І СИЛІМАРИНУ у хворих з метаболічним синдромом і неалкогольною жировою хворобою печінки

ДОРОФЄЄВ А.Е.<sup>1</sup>, РУДЕНКО Н.Н.<sup>2</sup>, НАВКА О.Е.<sup>3</sup>, СИЛАКОВ А.І.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка, м. Київ, Україна.

<sup>2</sup> Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, м. Київ, Україна.

<sup>3</sup> Авіаційний медичний центр Національного авіаційного університету, м. Київ, Україна.

<sup>4</sup> КНП «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Київ, Україна.

Кінець минулого і початок теперішнього століття характеризуються лавиноподібним наростанням кількості людей з надлишковою масою тіла і ожирінням. Так, за останніх 35 років у світі кількість хворих з ожирінням подвоїлася і досягла 11 % серед чоловіків і 15 % серед жінок. Причому ожиріння стало проблемою не лише в розвинених але і таких країнах, що розвиваються (Argojo-johnson C., Mincey K.d., 2016).

У 2014 році в світі налічувалося близько 1,9 мільярдів людей з надлишковою масою тіла, а в 650 мільйонів знаходили ожиріння. Наша країна не є виключенням.

Так, за даними ВІЗ, у 2016 році в 61,5 % дорослих жителів України індекс маси тіла (ІМТ) перевищував 25. У даний час ВІЗ характеризує ожиріння як найбільш важливу причину розвитку хронічних захворювань, що випередила проблему недоїдання (WHO, 2016). Це пояснюється тим, що надлишкова маса тіла і ожиріння призводять до зростання серцево-судинної, ендокринної і онкологічної патології (Yumuk V. et al., 2015). Відомо, що найбільш метаболічно активним є вісцелярний жир. Тому абдомінальне ожиріння закономірно супроводиться цілим рядом змін ліпідного, вуглеводного і інших видів обміну речовин, підвищуючи ризик розвитку багатьох захворювань.

Добре відомі діагностичні критерії метаболічного синдрому (МС), що включають збільшення об'єму талії (> 80 см у жінок і > 84 см у чоловіків європейської раси), а також не менше 2 додаткових критеріїв: підвищення АТ> 130/85 мм рт.ст.; підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) > 1,7 ммоль/л; підвищення глюкози плазми крові натщесерце > 5,6 ммоль/л; і зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) < 1 ммоль/л у чоловіків і < 1,3 ммоль/л у жінок або прийом гіпотензивних, цукрознижуючих, гіполіпідемічних препаратів (Alberti K.g. et al., 2009; Goldenberg R. et al., 2013). Окрім вже перерахованих захворювань, МС часто супроводжується розвитком остеоартрозу, псоріазу, сечокам'яної хвороби і такої гастроентерологічної патології, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і дискінезія жовчовивідних шляхів (Halmos T., Suba I., 2017).

У даний час НАЖХП вийшла на перше місце серед причин ураження печінки в розвинених країнах і, за прогнозами, в найближче десятиліття стане найчастішою причиною смерті від захворювань печінки (Younossi Z. et al., 2018).

Відомо, що у більшості пацієнтів з НАЖХП виявляється стеатоз печінки – накопичення жиру більш ніж в 5 % гепатоцитів без ознак запалення, проте в частини хворих приєднується запалення – розвивається стеатогепатит. Результатом такого процесу буде фіброз, цироз печінки, а у деяких хворих – розвиток гепатоцелюлярної карциноми.

Золотим стандартом діагностики НАЖХП є біопсія печінки з морфологічним дослідженням. Проте удосконалення ультразвукової діагностики дозволяє досить інформативно і, головне, неінвазивно підтвердити наявність стеатозу печінки (Parrachan J.m. et al., 2017). Серед функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту, мабуть, самою маловідомою для практичних лікарів є функціональна патологія жовчного міхура (ФПЖМ).

У нашій країні це захворювання краще відоме під назвою «дискінезія жовчовивідних шляхів» (ДЖВШ).

У даний час ФПЖМ має чіткі діагностичні критерії, підтверджені в черговому IV Римському консенсусі по функціональній патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Проте там вказується досить слабка доказова база методів діагностики і лікування цієї патології (Cotton P.b. et al., 2016).

До діагностичних критеріїв ФПЖМ відноситься наявність біліарних болів у пацієнтів із збереженим жовчним міхуром (ЖМ) при виключенні жовчокам'яної хвороби. У більшості цих пацієнтів виявляється зниження скороченості ЖМ.

У той же час у частини хворих з ФПЖМ скоротлива функція жовчного міхура виявилася підвищеною або нормальною (Pihl K.d. et al., 2018). Дійсна поширеність ДЖВШ невідома, хоча передбачається, що у дорослих близько 20% всіх холецистектомій проводиться в зв'язку саме з цією патологією (Bielefeldt K. et al., 2014).

Слід зазначити, що питання лікування НАЖХП і ФПЖМ у даний час недостатньо розроблені (Cotton P.b. et al., 2016; Parrachan J.m. et al., 2017).

У Північній Америці хворим з ФПЖМ прийнято проводити холецистектомію, хоча її ефективність виявилася набагато нижчою, ніж при жовчокам'яній хворобі (Goussous N. et al., 2014). При НАЖХП в першу чергу лікується основна патологія (діабет, ожиріння). В той же час лише модифікація способу життя (дієта і фізвантаження), а також Токоферол і піоглітазон довели ефективність і включені в рекомендації по лікуванню цієї патології.

У всьому світі йде активний пошук нових препаратів для терапії НАЖХП (Younossi Z.m. et al., 2017). У даний час приділяється багато уваги вивченню, як окремих фітопрепаратів, так і їх комплексів у лікуванні хворих з метаболічним синдромом і НАЖХП. При цьому наголошується дія окремих рослинних компонентів на апетит, толерантність до глюкози, рівень ліпопротеїдів і скоротливість ЖМ (Yao H. et al., 2016; Valvi A.r. et al., 2016). Одним з таких препаратів є Гепаклін (Ananta Medicare Ltd.) – аюрведичний препарат, що складається з 7 рослинних компонентів. Кожен з компонентів цього препарату має не лише тисячолітній досвід вживання в традиційній індійській медицині, але і є підтвердженням ефективності сучасними методами дослідження.

Перший компонент – екстракт кореневищ пікоррхізи курроа (*Picrorhiza kurroa*) – володіє протизапальним (інгібує синтез ІІ-1 $\beta$ , ІІ-6, Tnf- $\alpha$ , VEGF, Mmp-3 і MMP-9) і антиоксидантним ефектами, а також зменшує вміст ліпідів в печінці при НАЖХП (Kumar R. et al., 2016; Shetty S.n. et al., 2010). Другий компонент – андрографіс метельчатий (*Andrographis paniculata*) – надає протизапальну дію (придушення COXНУВ-2, LPS, зниження синтезу ІFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ІІ-1 $\beta$ , ІІ-17a і ІІ-6), гіпоглікемічний, гіполіпідемічний, імуномодуючий, жовчогінний і гепатопротекторний ефекти (Hossain M.s. et al., 2014; Chua L.s., 2014).

Наступний компонент – філантус (*Phyllanthus niruri*) – має доведений протизапальний, антибактеріальний і гепатопротекторний ефект, також обговорюється його ефективність у лікуванні вірусного гепатиту (Sarin B. et al., 2014; Xia Y. et al., 2013).

Ще одним компонентом є тефрозія пурпурна (*Tephrosia purpurea*), яка володіє протизапальним, антиоксидантним, гіпоглікемічним і гепатопротекторним ефектами (Palbag S. et al., 2014). Стебла тіноспори серцелистої (*Tinospora cordifolia*) володіють протизапальною, гіпоглікемічною, спазмолітичною і жовчогінною дією (Hussain L. et al., 2015).

Берхавія дифузна (*Boerhaavia diffusa*) надає гіпоглікемічну, протизапальну, жовчогінну і гепатопротекторну дію (Taschini M. et al., 2015).

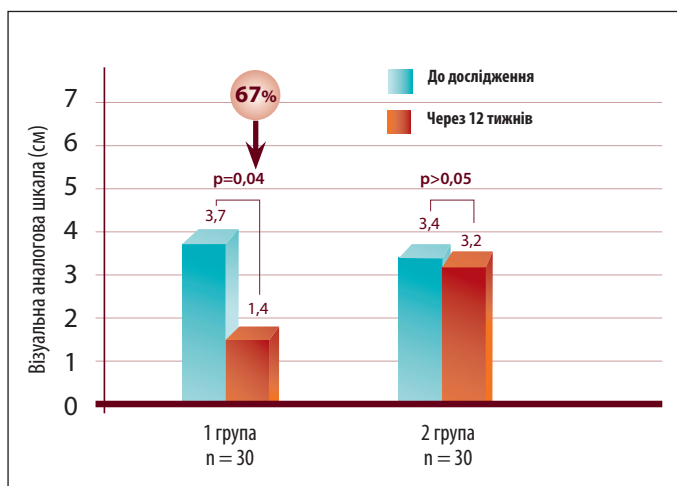
Найбільш вивченим компонентом препарату Гепаклін є добре нам відомий, як спеція перець довгий (*Piper longum*). Безліч досліджень показало антибактеріальний, протизапальний, антиоксидантний, імуномодуючий, гіполіпідемічний і гепатопротекторний ефекти довгого перцю (Kumar S. et al., 2011; Gutierrez R.m. et al., 2013).

### Мета дослідження

Враховуючи вищевикладене, ми поставили перед собою завдання вивчити вплив комплексного фітопрепарату Гепаклін на стан ліпідного вуглеводного обміну, функцію печінки і скороченість жовчного міхура у хворих з метаболічним синдромом і НАЖХП і порівняти з добре вивченим рослинним гепатопротектором силімаріном.

### Матеріали і методи

Дослідження носило характер відкритого, багатоцентрового, порівняльного. Під нашим спостереженням знаходилося 60 амбулаторних хворих з МС. Чоловіків було 33 (55 %), жінок 27, середній вік склав 43,2  $\pm$  1,5 років. Діагноз МС виставлявся на підставі загальноприйнятих діагностичних критеріїв.



Малюнок 1. Зміна виразності біліарного болю в основній та контрольній групах.

Окрім антропометричних показників (зростання, об'єм тіла – ОТ, маса тіла і індекс маси тіла – ІМТ), у всіх хворих визначали АТ, глікозильований гемоглобін (HbA1c), загальний холестерин, фракції ліпопротеїдів, амінотрансферази (АсАт і АлАт), білірубін і його фракції. При проведенні сонографії органів черевної порожнини визначали розміри долей печінки, коефіцієнт ослаблення ультразвукової хвилі (Controlled Attenuation Parameter – CAP). Також оцінювали фракцію скорочення жовчного міхура (ФСЖМ) за допомогою динамічної холецистографії на фоні стандартного жовчогінного сніданку (норма від 35 до 75 %). Виразність біліарного болю оцінювалася за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Критеріями неувімкнення були інші причини ураження печінки – вірусні гепатити, вживання алкоголю > 2 алкогольних одиниць на добу, вживання гепатотоксичних медикаментів, а також жовчнокам'яна хвороба, цукровий діабет, що вимагає медикаментозного лікування, клінічно значима печінкова, ниркова або серцева недостатність, прийом гіполіпідемічних препаратів. Вибір CAP для оцінки виразності міри стеатозу печінки у хворих НАЖХП ґрунтувався на його високій інформативності.

Показано, що при значенні CAP від 206,5 до 232,5 db/m в 83 % пацієнтів діагностується стеатоз  $\geq$ S1; при 232,5–282,5 db/m в 96 %  $\geq$  S2, при показнику більше 282,5 db/m в 98 %  $\geq$  S3 (Andrade P.

Таблиця 1. Характеристика груп хворих.

Показники	1 група (n = 30)	2 група (n = 30)
Вік, (років)	45,8 $\pm$ 3,2	41,1 $\pm$ 3,4
Стать, ч/ж	17/13	16/14
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,1 $\pm$ 2,4	28,7 $\pm$ 2,7
ОТ Ч/Ж (см)	88,3 $\pm$ 3,6 /85,8 $\pm$ 4,1	89,1 $\pm$ 4,0 /84,5 $\pm$ 3,3
АТ (мм.рт.ст.)	152,3/91,4 $\pm$ 7,9/4,2	157,5/93,2 $\pm$ 8,6/5,7
ДЖВШ (%)	50	47
Біліарна біль (см)	3,7 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,3
CAP, (dB/m)	264,7 $\pm$ 21,7	257,5 $\pm$ 23,9
ФСЖМ (%)	32,5 $\pm$ 9,2	37,1 $\pm$ 10,4
HbA1c (%)	6,7 $\pm$ 1,4	6,5 $\pm$ 1,3
АлАт, (Ед/л)	47,2 $\pm$ 2,6	49,1 $\pm$ 2,8
АсАт, (Ед/л)	41,3 $\pm$ 2,1	40,8 $\pm$ 2,3
Білірубін заг. (ммоль/л)	14,54 $\pm$ 0,91	17,02 $\pm$ 0,87
Білірубін прямий (ммоль/л)	2,48 $\pm$ 0,34	2,53 $\pm$ 0,42
Холестерин (ммоль/л)	6,77 $\pm$ 0,64	6,59 $\pm$ 0,61
ТГ (ммоль/л)	2,29 $\pm$ 0,36	2,16 $\pm$ 0,34
ЛПВЩ М/Ж (ммоль/л)	0,71/0,94 $\pm$ 0,05/0,06	0,69/0,93 $\pm$ 0,04/0,05

Таблиця 2. Динаміка деяких показників в групах пролікованих хворих, M±m

Показники	Групи обстежених			
	1 група (Гепаклін) n = 30		2 група (Силімарин) n = 30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,1±2,4	27,9±2,6	28,7±2,7	27,8±2,3
Біліарная біль (см)	3,7±0,8	1,4±0,7	3,4±0,7	3,2±0,6
ФСЖМ (%)	32,5±9,2	47,2±9,8	37,1±10,4	29,5±9,5
САР, (дВ/м)	264,7±21,7	243,5±26,1	257,5±23,9	255±24,4
НbA1c (%)	6,7±1,4	6,3±1,5	6,5±1,3	6,4±1,4
АлАт, Ед/л	47,2±2,6	40,1±2,2	49,1±2,8	42,3±2,5
Холестерин (ммоль/л)	6,77±0,64	6,26±0,59	6,59±0,61	6,73±0,62
ТГ (ммоль/л)	2,29±0,36	2,01±0,31	2,16±0,34	2,27±0,35

et al., 2017). У всіх включених в дослідження хворих сонографічно виявлявся стеатоз печінки. В 22 на підставі підвищення рівня амінотрансфераз виставлявся діагноз стеатогепатита. При проведенні динамічної холецистографії у 29 чоловік знайдена ДЖВШ, причому в 26 – з пониженою ФСЖМ, а ще в 3 – з підвищеною. Хворі були рандомізовані на дві групи по 30 чоловік.

В обох групах було по 11 хворих із стеатогепатитом. Серед пацієнтів з ДЖВШ в першій групі було 14 з пониженою і 1 з підвищеною функцією ЖМ, а в другій, відповідно, 12 і 2. Характеристика хворих в обох групах подана в таблиці 1.

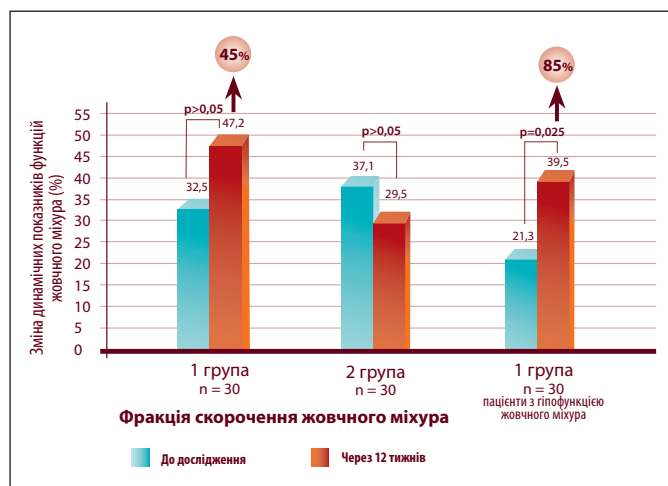
Як видно з наведених даних, початково були відсутні достовірні відмінності показників, що вивчалися, між пацієнтами двох груп (p > 0,05). Пацієнти першої групи отримували Гепаклін по 1 табл. три рази на добу за 30 хв. до їжі. У другій групі порівняння – силімарин по 45 міліграм 3 рази в добу. Тривалість лікування в обох групах складала 12 тижнів.

### Результати

Після 12 тижнів вживання Гепакліну в першій групі хворих нами знайдено достовірне зменшення вираженості біліарної болі на 67 % від вихідного рівня (p = 0,04) (мал. 1) і кількості біліарного складжу. Також відмічена тенденція до зниження маси тіла (ІМТ знизився на 4 %), зменшення об'єму талії на 0,8 см, зниження НbA1c на 0,4 %, АлАт на 15 %, загального холестерину на 7,5 %, ТГ на 12 % САР на 8 % і підвищенню ФСЖМ на 45 % від початкового (мал. 2) АТ, АсАт, лужної фосфатази, білірубину і його фракцій, ліпопротеїдів низької щільності, С-реактивного протеїну, клінічного аналізу крові. Проте при аналізі скоротності жовчного міхура у хворих з його пониженою моторикою знайдено достовірне покращення ФСЖМ на 85 % (з 21,3 ± 5,1 до 39,5 ± 5,7; p = 0,025) (мал. 2). У другій групі наголошувалося недостовірне зниження рівня АлАт на 16 % від початкового. Маса тіла, об'єм талії, рівень НbA1c, АсАт, лужної фосфатази, білірубину і його фракцій, ліпопротеїдів низької щільності, С-реактивного протеїну, клінічного аналізу крові залишилися практично на тому ж рівні, а вміст холестерину і ТГ навіть трохи підвищився. У цій групі пацієнтів також не спостерігалось зміни АТ, вираженості біліарної болі, скоротності ЖМ і мери стеатозу. В обох групах відзначалася висока безпека препаратів і відсутність клінічно значимих побічних ефектів. У першій і другій групах в 3 і 4 хворих були головні болі, в 4 і 2 пацієнтів – болі в суглобах нижніх кінцівок, в 3 і 1 хворого – печія, в 2 хворих кожної групи – нудота. Нами не знайдено несприятливих змін в загальному аналізі крові, маркерах холестазу і цитолізу.

### Обговорення

В обстежених нами хворих з метаболічним синдромом більш ніж в третині випадків знайдений неалкогольний стеатогепатит, а в останніх – стеатоз печінки, що відповідає даним, отриманим в західній і східній популяціях (Gaharwar R. et al.,



Малюнок 2. Зміна динамічних показників функцій жовчного міхура

2015; Targher G., Byrne C.d., 2015). В той же час поширеність ДЖВШ в групі хворих з МС і НАЖХП недостатньо вивчена, хоча відомо, що ця патологія частіше зустрічається у пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом. За нашими даними, в 48 % таких хворих зустрічалась ДЖВШ, причому майже в 90 % випадків виявлявся її гіпомоторний варіант. Як показало наше дослідження, основна лікувальна дія Гепакліну на жовчний міхур.

В результаті 12-тижневого вживання Гепакліну знайдено достовірне зменшення вираженості біліарної болі на 67 % по ВАШ, підвищення фракції скорочення жовчного міхура, особливо у хворих з гіпомоторним варіантом ДЖВШ, на 85 %. Також у хворих, приймаючих Гепаклін, відмічено зменшення кількості біліарного складжу в жовчному міхурі. Слід зазначити, що у хворих першої групи спостерігалось покращення ліпідного (зниження загального холестерину і тригліцеридів) і вуглеводного обмінів (зниження НbA1c), а також вираженості стеатозу за даними сонографії, проте ці зміни не досягли достовірного рівня. Необхідно підкреслити високу безпеку досліджуваного фітопрепарату. За три місяці прийому Гепакліну в одиничних випадках наголошувалися незначні побічні ефекти, що не вимагали зміни лікування.

### Висновки

Таким чином, натуральний мультикомпонентний фітопрепарат Гепаклін надає нормалізуючу дію на скоротність жовчного міхура і зменшує вираженість біліарної болі у хворих з метаболічним синдромом і неалкогольною жировою хворобою печінки. Гепаклін володіє хорошою переносимістю і високою безпекою.

Список літератури знаходиться в редакції.

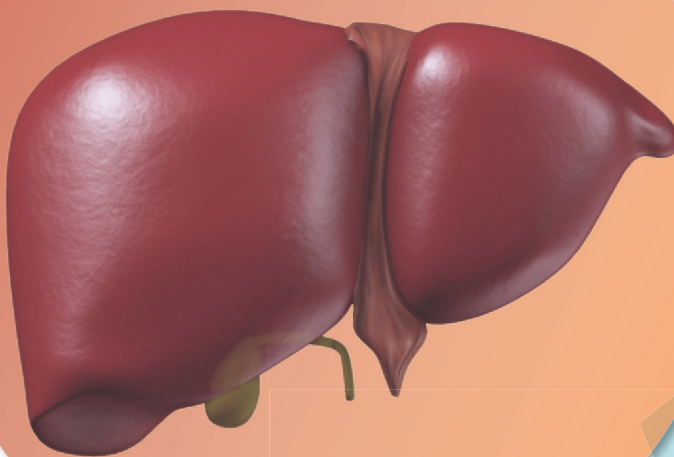


ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

# ГЕПАКЛІН®

таблетки №60

## ПРИРОДНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ



- 🌿 **Антиоксидантні та мембранопротекторні властивості<sup>1,2</sup>**
- 🌿 **Відновлення гепатоцитів<sup>2</sup>**
- 🌿 **Поліпшення функцій печінки<sup>1</sup>**
- 🌿 **Спазмолітична та протизапальна дія<sup>1,2</sup>**



1. Latha U, Rajesh MG. (1999): Hepatoprotective effect of an Ayurvedic medicine, Indian Drugs. 36 (7): 470-473; 2. Maleeka Begum, S.F., Santhana Kumar, J. and Swathi Balakrishnan, V. Antioxidant and hepatoprotective activity of andrographis paniculata against acetaminophen (paracetamol) induced hepatotoxicity in albino rats // International Journal of Current Research -№ 3.064-068, December, 2011.