

# Оценка эффективности глюкуронатов vs плацебо при хронических гепатитах: рандомизированное двойное слепое исследование

**F. Miglio, M.D.**

Chief Physician of Internal Drug Division St. Orsola-Malpighi Policlinic Hospital Bologna, Italy

**L.C. Rovati, M.D.**

Head, Clinical Pharmacology Department Rotta Research Laboratorium, S.p.A. Monza, Italy

**A. Santoro, Ph.D.**

Head, Development & Regulatory Affairs Rotta Research Laboratorium, S.p.A. Monza, Italy

## ТЕЗИСЫ

Данное рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, проведенное в шести параллельных группах исследовании оценивает эффект лечебного действия комбинации бетаина глюкуроната, диэтанолamina глюкуроната, никотинамида аскорбата (Джетепар®) на взрослых пациентов, страдающих хроническим алкогольным гепатитом. В 4-недельном исследовании приняло участие 200 пациентов; 100 из них ежедневно получали Джетепар® в капсулах, в форме сиропа или внутривенных инъекций, 100 других ежедневно получали плацебо в капсулах, сиропе, или внутривенно. Данные физического обследования и лабораторные анализы, проведенные в начале и в конце исследования показывают, что Джетепар® был более эффективным, чем плацебо в плане улучшения биохимических показателей крови (фосфатазы, билирубина и триглицеридов) и мочи (билирубин и уробилиноген), в уменьшении желтухи, отеков, зуда, головной боли, анорексии, диспепсии, тошноты, рвоты. Отмечалось также некоторое улучшение таких параметров как гепатомегалия и мегалоспления у пациентов, принимавших Джетепар®. У пациентов в группе плацебо те же показатели ухудшились. Препарат хорошо переносился, значительных различий в терапевтическом эффекте всех трех форм отмечено не было.

**Ключевые слова:** алкогольный гепатит; сывороточные ферменты; глюкуроновая кислота; бетаин; диэтаноламин; никотинамид; аскорбиновая кислота.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени являются важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Многие токсические и вирусные факторы приводят к развитию острого или хронического повреждения печени, которые, в свою очередь, приводят к терминальной стадии заболеваний печени. Чрезмерное потребление алкоголя является одним из таких факторов.

Как правило, основными путями метаболизма этанола в печени являются: (1) алкоголь-дегидрогеназа (АДГ); (2) Система микросомального окисления в эндоплазматическом ретикулуме; (3) каталаза в пероксисомах гепатоцитов. Чрезмерное потребление алкоголя стимулирует окисление в цитозоле и ведет к повышенной продукции ацетальдегида (являющегося токсичным веществом), уменьшению выработки ацетата, изменению внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала (который может привести к жировой дистрофии печени), образованию коллагена, а также нарушениям процессов глюкуронизации.<sup>1</sup> Повреждения печени в результате чрезмерного потребления алкоголя могут подразделяться на три вида: жировая дистрофия печени, острый и хронический гепатит, и цирроз.

Алкогольный гепатит в очаге воспаления характеризуется инфильтрацией лейкоцитов, непрерывным гепатоцеллюлярным некрозом, и, наконец, фиброзом. Считается, что эти процессы являются основными предшественниками цирроза и печеночной недостаточности,<sup>2</sup> однако таковыми можно считать и тяжелые формы стеатоза с перивенулярным фиброзом и склерозирующий гиалиновый некроз.<sup>3</sup> Лечение таких состояний представляется сложным ввиду отсутствия специфических лекарственных средств и трудности убедить людей, страдающих алкоголизмом, отказаться от злоупотребления алкоголем. Длительное воздержание является

ключевым фактором в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. Адекватная диета также является эффективной.<sup>4</sup> Было опробовано медикаментозное лечение препаратами, содержащими пропилтиоурацил, инсулин и глюкагон, D - пеницилламин, препаратами с гепатопротекторными, антиоксидантными свойствами, однако, в целом с сомнительными результатами.

С целью улучшения общего состояния пациентов с алкогольным гепатитом, мы провели клинические исследования эффективности препарата<sup>1</sup>, успешно применяемого в других случаях гепатита.<sup>6-9</sup> В состав препарата входят вещество, являющееся субстратом для реакций детоксикации (глюкуроновая кислота), липотропное вещество (бетаин), два катализатора (никотинамид и аскорбиновая кислота - мощный антиоксидант), а также вещество, способствующее фосфорилированию при многих биологических процессах (диэтанолламин [Джетепар®]).

## **МЕТОДЫ**

### **Дизайн Исследования**

Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, проведенное в шести параллельных группах сравнительное исследование было разработано в соответствии с процедурами надлежащей клинической практики (GCP) Министерства здравоохранения Италии и Европейского Союза. Комитет по этике одобрил протокол исследования, и пациенты дали письменное информированное согласие перед началом исследования.

Плацебо или Джетепар вводили ежедневно в следующих режимах:

- 30 пациентов: 800 мг (по две капсулы Джетепара® два раза в день)
- 30 пациентов: капсулы плацебо
- 30 пациентов: 840 мг (дважды два в день) Джетепар® сироп
- 40 пациентов: 1050 мг (один 10 мл флакон) раствора для внутривенных инъекций (в / в) Джетепар®
- 40 пациентов: раствор для в.в. инъекций плацебо
- 30 пациентов: плацебо сироп

В Таблице 1 приведен состав фармацевтической формы Джетепар®.

**Таблица 1. Состав фармацевтических форм Джетепара**

Лек. Форма	Бетаина Глюкуронат	Диэтанолamina Глюкуронат	Никотинамид Аскорбат	Вспомогательные В-ва
Капсула	150 мг	30 мг	20 мг	Магния диоксид 35 мг; Кукурузный крахмал 78 мг магния стеарат 7 мг; тальк 10 мг; какао 20 мг; лактоза 45 мг; желатин 79.542 мг; E171 (биоксид титана) 0.324 мг; E172 (красный оксид железа) 0.81 мг; E172 (черный оксид железа) 0.324 мг
Сироп (100 мл)	3.750 г	1 г	5г	Раствор сорбитола 65.780 г; горький экстракт (апельсиновое масло, масло бергамота, малиновое масло, экстракт горечавки, этанол 45%) 0.23 г; карамель 0.34 г; очищенная вода 41.7 г
Раствор д/и (10 ml)	750 мг	200 мг	100 мг	Стерильный физраствор q.s. для 10 мл

Продолжительность исследования составила 4 недели (первый пациент был зачислен в июле 1994 года, последний - в декабре 1994 года), за это время никаких других лекарственных средств в дополнение к Джетепару или со сходными с Джетепаром характеристиками не применялось. Базовые лабораторные показатели определялись в ходе первого визита, за 1 день до начала применения препарата или в тот же день; повторные анализы проводились во время второго визита (t28) или в день отсева. Предшествующие заболевания и те, которые появились в ходе исследования подлежали соответствующему лечению.

#### **Пациенты**

Двести взрослых пациентов (143 мужчины, 57 женщин), от 26 до 65 лет ( $49.8 \pm 7.87$  лет) с хроническим алкогольным гепатитом были рандомизированы для включения в исследование. Критерии включения в исследование: в анамнезе хроническое потребление алкоголя (>80 г/сут на протяжении более 2 лет), клинические признаки, результаты лабораторных исследований и УЗИ, свидетельствующие о хроническом заболевании печени. Пациентов с вирусными, инфекционными, паразитарными, аутоиммунными, обменными и лекарственными гепатитами были исключены из исследования.

#### **Клиническая Оценка**

Все пациенты прошли полное медицинское обследование в начале и в конце исследования. Были проведены обычные гематологические тесты (показатели гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и эритроцитов [РБК], средний объем эритроцита [СОЭ], и лейкоциты [WBC]) и общий анализ мочи (рН, белок, билирубин, уробилиноген, гемоглобин, нитриты, кетоны, глюкоза и WBC). Были измерены показатели биохимического анализа крови (одноступенчатого протромбинового времени – тест Квикка; общий, прямой и непрямой билирубин; общий белок; Альфа -, бета -, и гамма-глобулин; мочевины; глюкоза; альбумин; общий уровень липопротеидов и уровень липопротеидов высокой плотности [ЛПВП] холестерин; триглицериды; щелочная фосфатаза; аминотрансфераза [АЛТ]; аспартатаминотрансфераза (АСАТ); гамма-глутамилтрансфераза [γ-ГТ]; и креатинин). Все исследования были выполнены в центральной лаборатории больницы в соответствии с нормами надлежащей лабораторной практики.

Во время обоих визитов (день 1 и 28). также оценивали выраженность симптомов гепатита (мегалоспления и гепатомегалия [по результатам УЗИ-исследования]. асцит. геморрагический диатез, диспепсия, рвота, тошнота, анорексия, желтуха, кожный зуд, отек, головная боль, пакуобразные ангиомы) по баллам от 0 до 2.

В конце исследования. врачи оценивали побочные эффекты (они оценивались как "легкие". "умеренные" или "тяжелые" и ориентировочно определяли их возможную связь с симптомами гепатита или сопутствующих заболеваний. Наконец. клиницисты проводили "общую клиническую оценку" (ОСА) по следующим параметрам (1) терапевтических эффект препарата на основании клинических и лабораторных результатов (оценки: "высокий". "умеренный". "незначительный". "отсутствует") и (2) побочные эффекты. возможно связанные с лечением (баллы 0, "отсутствуют" или "не влияют на ход лечения"; 1, "влияют на ход лечения"; 2, "преобладают").

## Статистический Анализ

Мы сочетали метод описательной статистики демографических и исходных характеристик для всех групп пациентов. Затем мы сравнили характеристики, измеренные по непрерывной шкале методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с учетом значений *P* при взаимодействии "количество x режим лечения" для оценки значимости различий в тенденциях между группами. Категориальные данные (т. е., оценки симптоматики и показателей анализа мочи, выводы или ОСА) были проанализированы с помощью теста Вилкоксона и  $\chi^2$  теста Фишера, соответственно. Двусторонние значения вероятности  $<.05$  считались статистически значимыми.

### Результаты

В день 1 все 200 больных, вошедшие в исследование, имели в анамнезе классическое потребление алкоголя, а результаты лабораторных исследований и УЗИ указывали на наличие хронического заболевания печени. Второе обследование проводили на 28-е сутки (диапазон 27-30 дней). Приверженность режимам лечения была очень высокой: только 2 пациента (1 в группе препарата и 1 в группе плацебо) не приняли в общей сложности восемь капсул, что соответствует отсутствию 2-х суток лечения.

### Эффективность

В Таблица 2 показаны уровни ферментов в сыворотке крови пациентов. Примечательны высокие значения щелочной фосфатазы, АЛТ и АСТ и  $\gamma$ -ГТ. Лечение Джетепаром® привело к значительному снижению этих значений в сравнении с исходными, особенно при применении препарата в форме капсул и сиропа: в/в раствор был менее эффективен. Те же показатели выросли у пациентов, получавших плацебо.

**Таблица 2. Уровни ферментов в сыворотке у пациентов, получавших Джетепар® и Плацебо**

Показатель,МЕ/л	День 1	День 28	P*
	(Сред.пок. $\pm$ SD)	(Сред.пок. $\pm$ SD)	
<b>Щелочная фосфатаза</b>			
Джетепар капсулы	171.6 $\pm$ 35.61	143.0 $\pm$ 31.68	
Плацебо капсулы	174.7 $\pm$ 29.85	177.2 $\pm$ 29.75	<.001
Джетепар сироп	191.2 $\pm$ 19.91	163.7 $\pm$ 22.59	
Плацебо сироп	179.7 $\pm$ 19.95	182.8 $\pm$ 21.11	<.001
Джетепар р-р для в/в инъекций	190.8 $\pm$ 16.53	180.0 $\pm$ 30.33	
Плацебо р-р для в/в инъекций	187.0 $\pm$ 14.33	186.7 $\pm$ 20.89	.006
<b>Аланинаминотрансфераза</b>			
Джетепар капсулы	88.5 $\pm$ 43.04	62.5 $\pm$ 27.69	
Плацебо капсулы	75.3 $\pm$ 32.54	75.0 $\pm$ 30.48	<.001
Джетепар сироп	89.9 $\pm$ 31.55	60.7 $\pm$ 16.07	
Плацебо сироп	72.5 $\pm$ 17.60	76.6 $\pm$ 21.62	<.001
Джетепар р-р для в/в инъекций	66.8 $\pm$ 20.01	61.4 $\pm$ 28.45	
Плацебо р-р для в/в инъекций	69.9 $\pm$ 22.40	72.7 $\pm$ 22.83	.008
<b>Аспартатаминотрансфераза</b>			
Джетепар капсулы	81.2 $\pm$ 54.55	55.3 $\pm$ 27.70	
Плацебо капсулы	76.9 $\pm$ 32.64	78.3 $\pm$ 33.16	.003
Джетепар сироп	98.5 $\pm$ 38.26	61.8 $\pm$ 17.34	
Плацебо сироп	79.7 $\pm$ 18.33	83.3 $\pm$ 21.59	<.001
Джетепар р-р для в/в инъекций	69.0 $\pm$ 19.75	61.3 $\pm$ 20.92	
Плацебо р-р для в/в инъекций	73.6 $\pm$ 23.78	77.2 $\pm$ 22.90	.001
<b>Гамма-глутамилтрансферазы</b>			
Джетепар капсулы	131.4 $\pm$ 63.60	87.7 $\pm$ 41.65	
Плацебо капсулы	126.2 $\pm$ 57.50	127.7 $\pm$ 54.36	<.001
Джетепар сироп	112.7 $\pm$ 42.18	76.3 $\pm$ 21.89	
Плацебо сироп	91.0 $\pm$ 24.83	92.9 $\pm$ 24.95	<.001
Джетепар р-р для в/в инъекций	93.4 $\pm$ 26.34	79.0 $\pm$ 22.02	
Плацебо р-р для в/в инъекций	98.1 $\pm$ 27.87	100.3 $\pm$ 29.83	<.001

**\* Статистическая значимость для сравнения «количество x курсы лечения» для каждого из препаратов (дробнолинейный метод ANOVA).**

Никаких существенных изменений в показателях уровней белка, общего белка, Альфа -, бета -, и гамма-глобулина, альбумина в сыворотке крови после приема Джетепара® или плацебо не наблюдалось.

Показатели общего, прямого и непрямого билирубина (Табл. 3) последовательно снижались при применении оральных форм Джетепара® - около 45%, 43% и 42%, соответственно, на 28-е сутки, при этом меньшее снижение отмечено при применении сиропа. При применении Джетепара® внутривенно показатели снижения не превышали 14%. У пациентов, получавших плацебо, отмечалось повышение тех же параметров до 21%, за исключением группы, получавшей капсулы. Все средние значения статистически значимо отличались от исходных. При применении Джетепара® отмечались небольшой рост счета эритроцитов, гематокрита, гемоглобина, тромбоцитов, снижение СОЭ (Табл. 4). Уровень триглицеридов достоверно снизился в группе пациентов, получавших Джетепар® (Табл. 3).

**Таблица 3. Холестатические и Липоидные показатели у пациентов в группах Джетепара и Плацебо**

Переменные, мг/дл	День 1 (Сред ± SD)	Day 28 (Сред ± SD)	P1
<b>Билирубин, общий</b>			
Джетепар капсулы	2.84±1.44	1.50±0.59	
Плацебо капсулы	2.78±1.30	2.79±1.31	<.001
Джетепар сироп	3.44±1.12	2.08±0.92	
Плацебо сироп	2.58±0.80	2.85±0.93	<.001
Джетепар р-р для в/в инъекций	2.88±0.89	2.46±0.92	
Плацебо р-р для в/в инъекций	2.74±0.55	3.20±0.95	.001
<b>Билирубин, прямой</b>			
Джетепар капсулы	1.88±1.03	1.06±0.49	
Плацебо капсулы	1.89±0.98	1.88±1.08	<.001
Джетепар сироп	2.44±1.06	1.38±0.74	
Плацебо сироп	1.73±0.61	1.89±0.70	<.001
Джетепар р-р для в/в инъекций	2.04±0.74	1.75±0.85	
Плацебо р-р для в/в инъекций	2.04±0.53	2.47±0.80	.001
<b>Билирубин, непрямой</b>			
Джетепар капсулы	0.98±0.62	0.44±0.30	
Плацебо капсулы	0.89±0.59	0.91±0.53	<.001
Джетепар сироп	1.00±0.33	0.70±0.35	
Плацебо сироп	0.86±0.44	0.96±0.35	.001
Джетепар р-р для в/в инъекций	0.81±0.38	0.69±0.33	
Плацебо р-р для в/в инъекций	0.70±0.19	0.76±0.31	.046
<b>Триглицериды</b>			
Джетепар капсулы	202.5±25.70	171.7±13.35	
Плацебо капсулы	200.3±22.13	197.6±18.32	<.001
Джетепар сироп	203.5±8.87	179.6±27.29	
Плацебо сироп	199.7±7.07	205.4±14.94	<.001
Джетепар р-р для в/в инъекций	200.2±18.37	189.4±22.63	
Плацебо р-р для в/в инъекций	202.1±8.20	203.3±12.27	<.001

\* Статистическая значимость для сравнения «количество x курсы лечения» для каждого из препаратов (дробно линейный метод ANOVA).

**Таблица 4. Гематологические показатели у пациентов из групп Джетепара® и Плацебо**

Переменные	День 1	День 28	P*
	(Сред.пок. ± SD)	(Сред.пок. ± SD)	
<b>Эритроциты (x 10<sup>6</sup>/μL)</b>			
Джетепар капсулы	3.634±0.45	3.983±0.40	.001
Плацебо капсулы	3.755±0.49	3.827±0.41	
Джетепар сироп	3.507±0.42	4.028±0.44	.001
Плацебо сироп	3.643±0.34	3.700±0.37	
Джетепар р-р для в/в инъекций	3.852±0.40	4.026±0.50	.047
Плацебо р-р для в/в инъекций	3.828±0.25	3.803±0.40	
<b>Mean corpuscular volume (fL)</b>			
Джетепар капсулы	106.3±3.50	103.6±2.93	.002
Плацебо капсулы	106.1 ±3.58	105.0±3.18	
Джетепар сироп	107.7±3.18	104.6±3.40	.003
Плацебо сироп	108.4±3.64	107.8±4.24	
Джетепар р-р для в/в инъекций	111.5±5.28	107.9±5.36	<.001
Плацебо р-р для в/в инъекций	110.2±5.35	108.8±4.51	
<b>Platelets (x 10<sup>3</sup>/μL)</b>			
Джетепар капсулы	76.9±21.19	87.4±21.46	<.001
Плацебо капсулы	94.3±32.72	89.6±27.49	
Джетепар сироп	103.9±20.76	114.9±19.62	<.001
Плацебо сироп	108.7±20.09	104.5±17.77	
Джетепар р-р для в/в инъекций	117.7±17.91	123.2±17.54	.001
Плацебо р-р для в/в инъекций	118.6±11.29	114.5±12.80	

\* Статистическая значимость для сравнения «количество x курсы лечения» для каждого из препаратов (дробнолинейный метод ANOVA).

Такие симптомы как желтуха, отеки, анорексия, зуд, диспепсия, рвота, тошнота, головная боль улучшилось у всех пациентов, получающих Джетепар® (таблицы 5 и 6). Разница между группами препарата и плацебо была статистически значимой (p<.001). Это касается желтухи (41 в группе препарата против 8 в группе плацебо), головная боль (45 против 14) и зуда (40 против 12). У пациентов в группе плацебо в два раза чаще наблюдались устойчивые отеки, анорексия, диспепсия, тошнота, рвота.

**Таблица 5. Клинические симптомы**

	Желтуха			Отек			Анорексия			Зуд		
	Var.	P	P	Var.	P	P	Var.	P	P	Var.	P	P
	vs t <sub>0</sub>	vs t <sub>0</sub>	J vs PI	vs t <sub>0</sub>	vs t <sub>0</sub>	J vs PI	vs t <sub>0</sub>	vs t <sub>0</sub>	J vs PI	vs t <sub>0</sub>	vs t <sub>0</sub>	J vs PI
Джетепар		(44)		(86)		(26)		(46)				
(кол-во пац-в)	>15	.001	<.001	> 2	.018	<.001	> 9	<.001	<.001	>14	<.001	<.001
Плацебо		(66)		(87)		(38)		(62)				
(кол-во пац-в)	>26	.005		>11	<.001		>33	.775		>26	<.001	
	< 8			< 2			<29			<12		

Var.= t<sub>28</sub> изменение симптомов vs t<sub>0</sub>; J = Джетепар; PI= Плацебо; < = улучшились или исчезли; > = ухудшились, далее – общее количество соответствующих пациентов. P = статистическая значимость (Тест Вилкоксона для сравнения t<sub>28</sub> vs t<sub>0</sub>; Тест Фишера для сравнения J vs PI).

**Таблица 6. Клинические симптомы**

	Диспепсия			Рвота			Тошнота			Головная боль		
	Var.	P	P	Var.	P	P	Var.	P	P	Var.	P	P
	t <sub>28</sub> vs t <sub>0</sub>	vs t <sub>0</sub>	J vs PI	t <sub>28</sub> vs t <sub>0</sub>	vs t <sub>0</sub>	J vs PI	t <sub>28</sub> vs t <sub>0</sub>	vs t <sub>0</sub>	J vs PI	t <sub>28</sub> vs t <sub>0</sub>	t <sub>28</sub> vs t <sub>0</sub>	J vs PI
Джетепар		(31)		(51)			(20)			(44)		
(кол-во пац-в)	> 5 <64	<.001	<.001	>13 <36	.002	<.001	>11 <69	<.001	<.001	>11 <45	<.001	<.001
Плацебо		(55)		(56)			(36)			(63)		
(кол-во пац-в)	>19 <26	.364		>29 <15	.095		>33 <31	.748		>23 <14	.264	

Var.= t<sub>28</sub> изменение симптомов vs t<sub>0</sub>; J = Джетепар; PI= Плацебо; < = улучшились или исчезли; > = ухудшились, далее – общее количество соответствующих пациентов. P = статистическая значимость (Тест Вилкоксона для сравнения t<sub>28</sub> vs t<sub>0</sub>; Тест Фишера для сравнения J vs PI).

В Таблице 7 приведены результаты анализа мочи. Наиболее значительные результаты наблюдались в снижении уровня билирубина после применения Джетепара® в форме сиропа и раствора для внутривенного введения и в снижении концентрации уробилиногена после применения сиропа. По сути, оба продукта деградации гемоглобина были снижены или полностью исчезли у значительного числа пациентов, тогда как у пациентов, получавших плацебо показатели ухудшились. Показатели гематурии также значительно снизились у пациентов, получавших Джетепар сироп, но остались без изменения у получавших препарат в форме капсул.

**Таблица 7. Показатели анализа мочи у пациентов в группах препарата и плацебо \***

	Билирубин			Уробилиноген			Кровь		
	Джетепар	Плацебо	Джетепар	Плацебо	Джетепар	Плацебо	Джетепар	Плацебо	
	Сироп	Сироп	в.в	в.в	сироп	Сироп	Сироп	Сироп	
День 1	21	15	16	4	5	4	11	2	
День 28	17	17	12	12	0	5	4	5	
Исчезли	7	4	8	1	5	2	9	1	
Появились	3	6	4	9	0	3	2	4	
Не изменились	1	0	1	3	0	2	0	1	
Улучшились	12	3	4	0	0	0	2	0	
Ухудшились	1	7	3	0	0	0	0	0	
P2		014		.005		.046		.034	

Лечение капсулами Джетепара® и Плацебо не принесли значительных результатов (данные не включены в отчет).

\*Показатель P подсчитывался с учетом случаев исчезнувших, появившихся, неизменившихся, улучшившихся или ухудшившихся симптомов.

ОСА (комплексные результаты лабораторных исследований и объективной картины клинических симптомов при медицинском освидетельствовании на 28-е сутки) показали существенно разные результаты между пациентами в группах активного препарата по сравнению с плацебо (p<.001) (табл. 8). Статистическая разница между группами была весьма значительной.

**Таблица 8. Общая клиническая оценка эффективности Препарата и Плацебо**

Степень эфф-ти	Капсулы*	Сироп*	В.В. Раствор*
Высокая	1/0	0/0	1/0
Умеренная	22/0	14/2	15/0
Невысокая	4/8	6/5	9/10
Отсутствует	3/22	10/23	15/30
Всего пациентов	30/30	30/30	40/40
P		<.001	

\*Количество пациентов в группах препарата и плацебо, соответственно.

2S = спонтанно исчезнувший симптом в течение 2 часов-1 суток; T = симптом, исчезнувший после терапии у указанного количества пациентов.

**Таблица 9. Предшествующие и появившиеся во время курса лечения нежелательный явления после применения Препарата и Плацебо**

Лечение	Тип и кол-вослучаев	Тяжесть НЯ		Связь с применением Джетепара	Лечение	Ранее наблюдавшиеся и появившиеся при лечении НЯ и их терапия
Джетепар капс.	Головная боль, 4 Диарея, 1 Шум в ушах, 1 Головокружение, 1	Легкие Легкие	Легкие Легкие	S3, T1 S S S	1, не связаны; 3, неизвестно неизвестно неизвестно	Аспирин  1, депрессия (Prozac®)  VPCO (Bisolvon®, Tachipirina®) повыш. Темп. (аспирин)
Джетепар сироп	Головная боль, 2 Диарея, 2 Головокружение, 3	Легкие Легкие	Легкие	S S S	неизвестно неизвестно неизвестно	1, повышение ад (Adalat®) 1, депрессия (Prozac®) 2, депрессия (Prozac®) 1, цистит (Nuroxin®) 2, повышение ад (Enapren®)
Джетепар в.в.	Головная боль, 1 диарея, 5 спазмк ЖКТ, 2 Головокружение, 4	Легкие Легкие	Легкие Легкие	S S S S	неизвестно неизвестно неизвестно неизвестно	повышение ад (Enapren®) 2, депрессия (Prozac®)  1, mental depression (Prozac®)
Плацебо капсулы	Головная боль, 3 диарея, 2 Шум в ушах, 2	Легкие 1, умеренные 1, легкие	легкие	S 1, T 1, S S	неизвестно неизвестно неизвестно неизвестно	Imodium®  Псориаз (мазь с кортизоном); повышенное ад (Adalat®) 1, повыш. Темп. (аспирин); 1, повыш. Темп. (Tachipirina®)
Плацебо сироп	Шум в ушах, 1	Легкие		S	неизвестно	
Плацебо в.в.	Головокружение, 2	легкое		S	неизвестно	

## Переносимость и безопасность

В Таблице 9 показаны отмеченные до начала исследования и появившиеся во время исследования неблагоприятные явления. За одним исключением, все симптомы были незначительными и исчезали у большинства пациентов в течение нескольких часов. Одному из пациентов был назначен аспирин от головной боли. Было отмечено отсутствие статистической значимости различий в частоте побочных эффектов между группами. Не отмечалось изменений в дыхании, сердечной деятельности или изменения артериального давления в обеих группах.

## Сопутствующие заболевания

Среди сопутствующих заболеваний (ранее диагностированных или появившихся в период исследования) (табл. 9) были отмечены следующие: артериальная гипертензия (4 больных), депрессия (5), цистит (26), лихорадка (8), артралгии (2), кашель (4), бронхит (1). Все пациенты получали соответствующее лечение. Один случай цистита и один случай кашля имели продолжительность 21 день; проявление прочих заболеваний длилось всего несколько дней.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные свидетельствуют о том, что Джетепар® оказывает положительное влияние на клинические и лабораторные показатели. Показатели трансаминаз, ЩФ и  $\gamma$ -ГТ обычно используются для оценки функции печени и могут быть соотнесены с тяжестью некроза, потреблением алкоголя и холестазом. Состояние пациентов в группе плацебо ухудшилось.

Применение Джетепара® способствовало снижению концентрации сывороточных ферментов (до 37%), в частности, АСТ, АЛТ и  $\gamma$ -ГТ. Таким образом, было усилено формирование гликолевой кислоты и пировиноградной кислоты, и переноса гамма-глутаминовой группы от пептидов, таких как глутатион к другим аминокислотам. Джетепар® также снизил высокий уровень триглицеридов до практически нормальных значений. Препарат положительно влияет на снижение общего и прямого билирубина в сыворотке крови, в среднем на 32%. Капсулы и сироп давали наибольший эффект (около 43%). Применение Джетепара® особенно выражено продемонстрировало положительный эффект на такие симптомы как желтуха, анорексия, зуд, диспепсия, тошнота, головная боль, особенно по сравнению с плацебо.

Выявлено, что формы препарата для орального применения более эффективны, чем раствор для в.в инъекций. При их применении достигаются более стойкие концентрации активных веществ в сыворотке крови. Тем не менее, существенной разницы в эффективности инъекционной формы и форм для орального применения нет.

Трудно определить, какой именно биохимический компонент Джетепара® дает наибольший терапевтический эффект.

### Глюкуроновая Кислота

Из многочисленных химических реакций, происходящих в печени клеточных митохондриях и гладкой эндоплазматической сети, наиболее важным является глюкуроновая конъюгация.

Основным субстратом для конъюгации является уридин дифосфат глюкуронат (UDPG), который обычно синтезируется из глюкозы с участием аденозинтрифосфата (АТФ) и никотинамид-аденин-динуклеотида (NAD). Как правило, клетки печени могут справиться с этим процессом преобразования энергии, необходимой для глюкуронизации, но процесс замедляется в поврежденных клетках.

Когда происходит экзогенное дополнительное поступление глюкуроновой кислоты, она становится предпочтительным субстратом для образования UDPG без затрат энергии в затронутых заболеванием митохондриях. Оба фактора являются важными при нормальных условиях, но становятся решающими, когда способность печени к биотрансформации ограничена функциональной недостаточностью или когда организм должен избавиться от избытка экзогенных или эндогенных токсических веществ.

### Бетаин

При тяжелых заболеваниях печени жировой обмен нарушается. Липиды накапливаются в гепатоцитах и становятся причиной последующей дегенерации, которая имеет неблагоприятное воздействие на функцию печени. Бетаин очищает клетки печени от жира также, как это делают липотропные вещества метионин и холин, которые направляют жирные кислоты в пути метаболизма фосфолипидов.

Бетаин, помимо того, что является метаболическим побочным продуктом окисления холина, является донором метильных групп.<sup>10</sup> Исследования доказывают важную роль бетаина в метаболических процессах в печени.<sup>11</sup> Барак и его коллеги<sup>12</sup> успешно доказали, что при добавлении 0.5% бетаина в пищу животных с отравлением этанолом удавалось предотвратить

развитие жировой дистрофии печени, при этом бетаин стимулирует образование s-аденозилметионина в печени.

### **Диэтаноламин**

Диэтаноламин направляет жиры в метаболические пути фосфолипидов и помогает очистить печень от жира. Экспериментальные данные в исследованиях на крысах<sup>13</sup> доказали, что добавление диэтаноламина в рацион, содержащий 30% гидрогенизированного кокосового масла, значительно снижает уровень липидов печени, аортального и сывороточного холестерина. Другие эксперименты на крысах показали защитный эффект диэтаноламина при острой интоксикации этанолом.<sup>14</sup> Кроме того, диэтаноламин выступает в качестве промежуточного энергоносителя и поддерживает высокий уровень энергии при химических реакциях детоксикации.

### **Никотинамид**

Преобразование как экзогенных, так и эндогенных токсических веществ в молекулы, готовые к глюкуронизации, обычно достигается при окислительных процессах и требует энергии и присутствия катализаторов. Реакции глюкуроновой конъюгации также требуют энергии. Никотиновая кислота и аскорбиновая кислота (см. ниже) являются важными катализаторами. Никотинамид является неотъемлемым компонентом ко-фермента (NDA и никотинамид-аденин динуклеотид фосфат [НАДФ]), которые выступают в качестве носителей водорода.

### **Аскорбиновая Кислота**

Аскорбиновая кислота имеет важное значение для процесса детоксикации. Она является катализатором окислительно-восстановительных реакций, которые делают возможным синтез химических доноров энергии, таких как АТФ, УТФ и НАДН. Аскорбиновая кислота не синтезируется в организме человека.<sup>15</sup> Аскорбиновая кислота обладает как минимум двумя преимуществами: его действием против ацетальдегида и свободных радикалов, чье негативное влияние в значительной степени увеличивается у лиц, страдающих алкоголизмом.<sup>16</sup>

Защитное действие аскорбиновой кислоты против ацетальдегида было впервые доказано экспериментально на мышах Молдованом и Ачолону<sup>17</sup>: данный витамин у животных предохранял от дисульфираметанол-индуцированной смертности.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты данного исследования, а также предыдущих исследований<sup>6-9</sup> при других видах гепатита, подтверждают эффективность Джетепара® при заболеваниях печени инфекционного или токсического генеза (эндогенного или экзогенного). Благодаря метаболической активности Джетепар® также эффективен при лечении неалкогольного гепатита. Несмотря на отсутствие прямого противовоспалительного действия при крайне тяжелых формах заболеваний, Джетепар® способствует восстановлению функции печени.

Физиологические и биохимические механизмы действия активных компонентов указывают на то, что симптомы, отмеченные как побочные эффекты, не являются признаками низкой переносимости. Эта гипотеза также основывается на меньшей распространенности таких явлений в группе Джетепара® по сравнению с группой плацебо.

В заключении, клинико-статистические результаты показывают, что Джетепар® является более эффективным, чем плацебо в изменении биохимических переменных и устранении многих симптомов алкогольного гепатита, оказывая благотворное действие, поскольку содержит вещества, поддерживающие печень, функция которой нарушается токсическими веществами в целом, и хроническим употреблением алкоголя, в частности. Джетепар® в форме капсул, сиропа и IV-раствора для инъекций хорошо переносился больными.

## **ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ**

Выражаем благодарность доктору Б. Лумачи за помощь в подготовке работы, доктору Г.Биавати из компании NESHER S.r.l. (Milan) за осуществление клинического мониторинга и доктору А. Пома за проведение статистического анализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lieber Cs. *Biochemical factors in alcoholic liver disease. Semin Liver Dis.* 1993;13:36.
2. Wands JR, Isselbacher KJ. *Chronic hepatitis. In: Braunwald E., Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 1991.*
3. French SW. *Pathology of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis.* 1993;13:154.
4. Schenker S, Halff GA. *Nutritional therapy in alcoholic liver disease. Semin Liver Dis.* 1993;13:196.
5. Mezey E. *Treatment of alcoholic liver disease. Semin Liver dis.* 1993;13:210.
6. Smidt U. *Zur Berteilung del Therapieerfolges bei Leberkrankheiten. Munch Med Wochenschr.* 1972;114:777.
7. Bignamini AA, Drovanti A, Vesco D, Casula PL. *A double-blind clinical evaluation of glucuronate substitution in liver patients, presented at the 16th Panamerican Congress of Gastroenterology; March 30-April 3, 1980; La Paz, Bolivia.*
8. Lusvarghi E, Traldi A, Grignaggini GF. *Valutazione clinica di un nuovo epatoprotettore. Minerva Med.* 1962; 53:91.
9. Iftikar A, Chishtti MA, Chaudhry nU. *Glucurunote substitution in viral hepatitis. Appl Med.* 1989; 1:48.
10. Barak AJ, Tuma DJ, Beckenhauer HC. *Minireview. Ethanol, the choline requirement, methylation and liver injury. Life Sci* 1985;37:789.
11. Barak AJ, Beckenhauer HC, Hidiroglou N, Camilo ME, Selhub J, Tuma DJ. *The relationship of ethanol feeding to the methyl folate trap. Alcohol.* 1993;10:495.
12. Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ. *S-adenosylmethionine generation and prevention of alcoholic fatty liver by betaine. Alcohol.* 1994;11:501.
13. Clarkson TB, Lofland HB. *Effects of diethanolamine (DEA) on rats fed atherogenic diets, proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1959,100:525.
14. Geller I Campbell ND, Blum K. *Protection against acute alcoholic intoxication with diethanolamine-rutin. Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1970;1:383.
15. Riassen A, Sarlio-Lahteenkorva S, Alfthan G, Gref CG, Keso L, Salaspuro M. *Employed problem drinkers: a nutritional risk group? Am J Clin Nutr.* 1987;45:456.
16. Fink R, Marjot DH, Cawood P et al. *Increased free-radical activity in alcoholics. Lancet.* 1985; 1:291.
17. Moldowan MJ, Acholonu W. *Effect of ascorbic acid or thiamine on acetaldehyde, disulfiramethanol- or disulfiramacetaldehyde- induced mortality. Agents Actions.* 1982; 12:731.
18. Hald J, Jacobsen E, Larsen V. *The sensitizing effect of tetraethylthiuramdisulphide (Antabuse) to ethylalcohol. Acta Pharmacol.* 1984;4:285.
19. Frei B. *Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. Am. J. Med.* 1994;97:3A-5S.
20. McCay PB. *Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate. Ann Rev. Nutr.* 1985;5:323.
21. Lauterburg BH, Davies S, Mitchell JR. *Ethanol suppresses hepatic glutathione synthesis in rats in vivo. J Pharmacol Exp Ther.* 1984;230:7.
22. Piatkowski J, Wiechert P, Ernst K. *Ascorbic acid in chronic alcoholics. Int J Vitam Nutr Res.* 1986;66:421.