

## Применение препарата Лаеннек в гастроэнтерологической практике

О.Н.Минушкин, Л.В.Масловский, Г.А.Елизаветина, А.В.Калинин, Т.К.Дубовая, Е.А.Диброва

Кафедра гастроэнтерологии ФГУ «УНМЦ» УД Президента РФ;

Кафедра гастроэнтерологии ГИУВ МО РФ;

Клиника RHANA

*В статье оценивается эффективность применения плацентарного препарата Лаеннек в комплексной терапии стеатогепатитов алкогольного и неалкогольного генеза, а также при лечении больных с хроническими вирусными гепатитами. Результаты исследований продемонстрировали положительную биохимическую динамику и хорошую переносимость у всех пациентов. Использование препарата Лаеннек способствовало преодолению резистентности противовирусного и противоанемического лечения.*

*Ключевые слова: стеатогепатиты, вирусный гепатит, плацентарная терапия, трансаминазы, холестерин, ультразвуковое исследование.*

Препарат Лаеннек (Япония «Japan Bioproducts Industry Co, Ltd») зарегистрирован в Российской Федерации в качестве печеночного протектора. Препарат получают из плаценты человека с использованием высокотехнологичных методов молекулярного фракционирования и очистки, и представляет собой смесь различных водорастворимых цитокинов (интерлейкины 1-6, 8, 10, 12,  $\gamma$ -интерферон), факторов роста (HGF-фактор роста гепатоцитов; NGF-фактор роста нервов; EGF-эпидермальный фактор роста; FGF-фактор роста фибробластов; CSF-фактор роста колоний; JGF-инсулиноподобный фактор; TGF-трансформирующий фактор роста), низкомолекулярных пептидов, аминокислот (всего 18, в т.ч. и незаменимые), нуклеозидов, витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, С, Д, РР). Этот спектр и определяет фармакологические свойства препарата: стимуляция роста и специализация гепатоцитов, липотропная активность, подавление развития фиброза, улучшение тканевого дыхания, повышение чувствительности рецепторов к инсулину, стимуляция иммунитета. В клинической практике, преимущественно работами японских и корейских исследователей, доказана эффективность препарата Лаеннека в лечении острых и хронических гепатитов (вирусных, алкогольного, стеатогепатитов в том числе и неалкогольного генеза, лекарственных и токсических), при герпетической инфекции, псориазе, угревой болезни, кожных поражениях в том числе и возрастной трансформации кожи. Перечисленный спектр болезней и состояний дал основание использовать его как препарат, влияющий на старение организма. Степень очистки препарата избавила его от побочных эффектов. Препарат был изучен в Институте Иммунологии ФМБА России, исследование показало его активное влияние на макрофагальное звено иммунитета и активность Т-лимфоцитов. В Научно-исследовательском Институте физиологии им. П.К.Анохина РАМН (директор академик

РАМН К.В.Судаков) изучено влияние препарата на вегетативные отношения у пациентов с «синдромом хронической усталости». В основе развития указанного синдрома лежит физическое переутомление, которое приводит к изменению взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, реализующихся в нарушении деятельности сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма и проводимости). При этом было показано, что очень важен исходный тонус ВНС (нормотоники, симпатотоники). Эффект влияния препарата Лаеннек зависел от исходной позиции, так у пациентов «нормотоников» происходила активация парасимпатического звена ВНС, что указывало на возможность использования данной технологии как релаксационной. У пациентов с нарушением симпатико-парасимпатических взаимоотношений – оказывало регулирующее влияние, купирующее «синдром хронической усталости». Эти работы показали, что препарат может быть использован у лиц несущих тяжелую физическую (мышечную) нагрузку, переходящую в усталость, купируя которую препарат может и должен быть использован в реабилитации этих людей [1,2].

В настоящем сообщении мы обобщили результаты всех исследований, проведенных за период после регистрации препарата (гепатиты вирусные – преодоление резистентности противовирусного лечения, преодоление осложнений противовирусного лечения, стеатогепатиты алкогольные и неалкогольные, преодоление резистентности противоанемического лечения). Это тем более важно, что если раньше лечение препаратом осуществлялось в условиях клиники RHANA, а теперь появилась возможность приобретение препарата лечебными учреждениями и его использование в широкой медицинской практике.

Препарат инъекционный, по 2 мл в ампуле, вводится внутривенно или внутримышечно, дозы, продолжительность курса лечения зависят от патологии, её стадии, активности и целей, которые ставит врач избравший Лаеннек в качестве лечебного средства.

#### I. Результаты лечения больных стеатогепатитами алкогольного и неалкогольного генеза

В исследование было включено 60 больных (с повышением уровня трансаминаз – АлТ, АсТ в 2 и более раз), которые были разделены на 2 подгруппы (30 – алкогольного генеза, 30 – с ожирением и сахарным диабетом 2 типа). Мужчин было 38, женщин – 22. Средний возраст больных составил  $46,2 \pm 2,6$  года. Возраст включения в исследование составил 18-60 лет. Злоупотребление алкоголем (по анкете для выявления скрытого пристрастия к алкоголю – 2 и более набранных балла – у 30 больных). У больных с ожирением, индекс массы тела был выше 30 у 15 больных. 15 больных имели сахарный диабет 2 типа, компенсированный, неосложненный. Длительность воздействия этиологического фактора (ожирение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет) в среднем составил  $9,9 \pm 2,5$  года.

Для оценки эффективности лечения использовали субъективные, объективные и лабораторные тесты. Сравнивали данные первичного, промежуточного и заключительного исследований.

Эффективность препарата оценивали по 4-х бальной шкале:

1. плохая – отсутствие или отрицательная динамика показателей;
2. удовлетворительная – незначительное улучшение показателей;
3. хорошая – лечение значительно улучшало клинические или инструментально-биохимические показатели;
4. отличная – лечение приводило к нормализации показателей.

Статистическую обработку данных выполняли на компьютере IBM в полуавтоматическом режиме с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом параметрического критерия t-Стьюдента. Статистический анализ индивидуальной динамики по каждому пациенту выполняли разностным методом.

Препарат Лаеннек вводили внутривенно капельно – 4мл на 500мл физиологического раствора по схеме: одно введение в сутки в течение 14 дней. Так как препарат использовался в нашей практике впервые, перед введением препарата проводили биологическую пробу.

Разные центры имели разных больных (центр №1 – пациенты с неалкогольным стеатогепатитом; центр №2 – пациенты с алкогольным стеатогепатитом), поэтому анализ лабораторно-инструментальных исследований проводили отдельно.

Характер жалоб и их динамика под влиянием лечения представлены в таблице №1.

Таблица №1.

Жалобы больных и их динамика к концу лечения

Жалобы (симптомы)	Абсолютное число больных	
	До лечения	После лечения
Боли, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье	38	3
Общая слабость	40	2
Повышенная утомляемость	26	4
Тошнота	10	-
Изжога	10	-
Отрыжка	10	-
Снижение аппетита	11	-
Учащенный стул	5	1
Метеоризм	15	-
Боли по ходу толстой кишки	9	2

Как видно из представленных данных – симптомы, в основном, носили

ассоциированный характер и несмотря на это к концу лечения были купированы почти у всех больных. При самооценке состояния по 10 больной шкале, наблюдалась тенденция к повышению средних значений. Однако достоверно они не изменились и составили до и после лечения  $73,7 \pm 3,0$  и  $7,7 \pm 3,9$  балла. Показатели эмоционального состояния, по данным психологического тестирования (опросник SF-36): до лечения средний балл составил  $6,6 \pm 0,9$ , после лечения –  $3,6 \pm 0,8$ .

Объективные (физикальные) показатели были без отклонений и на фоне лечения не изменились.

Динамика лабораторных показателей – маркеров стеатогепатита – по каждому центру (№1 и №2) представлены в таблицах №2 и №3.

Таблица №2.

Динамика биохимических показателей до и после лечения препаратом Лаеннек  
(центр №1 – неалкогольный стеатогепатит)

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАт (МЕ)	7-40	$59,8 \pm 9,7$	$40,6 \pm 8,0$
2	АсАт (МЕ)	11-37	$39,7 \pm 9,9$	$35,3 \pm 8,6$
3	ГГТП (МЕ)	11-50	$129,5 \pm 10,3$	$74,9 \pm 6,4^*$
4	ЩФ (МЕ)	100-290	$84,3 \pm 5,3$	$85,0 \pm 4,2$
5	Билирубин (моль/л)	До 21	$12,3 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,6$
6	Холестерин (мг/л)	120-200	$264,7 \pm 25,7$	$201,0 \pm 12,8$

\*- разница достоверна по сравнению с исходным уровнем

Таблица №3.

Динамика биохимических показателей до и после лечения препаратом Лаеннек  
(центр №2 – алкогольный стеатогепатит)

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАт (МЕ)	7-40	$123,9 \pm 89,4$	$55,9 \pm 23,7^*$
2	АсАт (МЕ)	11-37	$108,7 \pm 78,8$	$42,7 \pm 26,6^*$
3	ГГТП (МЕ)	11-50	$180 \pm 68,3$	$67,1 \pm 15,5^*$
4	ЩФ (МЕ)	100-290	$220,3 \pm 10,7$	$162,6 \pm 9,6$
5	Билирубин (ммоль/л)	До 21	$18,0 \pm 6,1$	$15,2 \pm 2,6$
6	Холестерин (ммоль/л)	3,9-5,2	$5,5 \pm 1,0$	$5,3 \pm 0,6$

\*- разница достоверна по сравнению с исходным уровнем

Как видно из данных таблицы №2, получена четкая тенденция к нормализации активности аминотрасфераз ( $p < 0,05$ ) и достоверная разница в уровне ГГТП, который снизился в 2 раза, практически нормализовался уровень холестерина. По данным динамического наблюдения за больными с алкогольным стеатогепатитом установлено, что

уровень трансаминаз и ГГТП – практически нормализовался (данные достоверны), уровень холестерина снизился, но это снижение носило более умеренный характер по сравнению с больными неалкогольным стеатогепатитом.

Данные ультразвукового исследования – показали равномерное повышение эхогенности печени в обеих группах (жировая дистрофия), по окончании лечения во всей группе уменьшилась «зона затухания» ультразвукового сигнала, что свидетельствовало об уменьшении интенсивности (степени) жировой дистрофии.

Окончательный анализ эффективности проведен по данным 59 больных, 1 больной не прошел заключительного контрольного инструментально-лабораторного исследования, хотя на промежуточном этапе имел положительную биохимическую динамику. Результаты эффективности представлены в таблице №4.

Таблица №4.

Оценка эффективности лечения препаратом Лаеннек

Эффективность	Абсолютное количество больных (%)
Плохая	2 (3,4%)
Удовлетворительная	4 (6,8%)
Хорошая	38 (64,4%)
Отличная	15 (25,4%)

Хорошая и отличная оценка составила 90% больных. Плохая и удовлетворительная оценка (у 3-х больных) – была связана с тем, что у них оказался гепатит С (результаты исследования были получены после рандомизации групп). Переносимость препарата была хорошей у всех больных.

Обсуждение результатов исследования.

Проведенное исследование оценки эффективности и безопасности применения препарата Лаеннек у больных со стеатогепатитами алкогольной и неалкогольной (ожирение и сахарный диабет 2 типа) этиологии, в основе которых лежит жировая дистрофия печени, показало, что препарат эффективен. Общий положительный эффект лечения составил 90%, у 5% больных эффект был удовлетворительным и это может быть связано с недостаточной продолжительностью лечения. Важно отметить, что эффективность лечения фиксировалась не только по динамике биохимических показателей, но и по данным ультразвукового исследования, которая свидетельствовала об уменьшении степени жировой дистрофии.

Препарат хорошо переносился, а положительные результаты фиксировались при небольшой (2 недели) продолжительности лечения. То, что у части больных эффект нормализации биохимических показателей в эти сроки был неполным, свидетельствует о

том, что часть больных нуждается в более продолжительном лечении.

Отсутствие эффекта (что квалифицировано как плохая эффективность) связано с тем, что 3-е больных страдали гепатитом С, что качественно отличало их от больных со стеатогепатитами. Включение пациентов с вирусным гепатитом С в исследование носило в известной степени случайный характер. Согласно протоколу, лечение должно начаться не позднее чем через 2 дня от момента получения результатов биохимического исследования крови, а данные вирусологического исследования мы получали позднее.

Исследование не ставило целью оценить эффективность препарата Лаеннек у больных хроническими вирусными гепатитами. Однако созданный прецедент побудил нас к изучению литературных данных. Как оказалось Лаеннек используется в Японии с 70-х годов прошлого века у больных с хроническими гепатитами и циррозами, в том числе и вирусной этиологии с хорошим эффектом, но продолжительность лечения составляет в среднем 6 месяцев (по 2мл 3 раза в неделю) [10,11]. И эта возможность представляется перспективной. Полученные данные позволили нам прийти к следующему заключению – Лаеннек эффективен в лечении больных алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами. Средняя продолжительность лечения при ежедневном внутривенном введении 4мл (2 ампулы) составляет 2 недели, но у части больных она может быть при необходимости увеличена. Препарат хорошо переносится, побочных эффектов не зарегистрировано.

## II. Результаты использования препарата «Лаеннек» у больных хроническими вирусными гепатитами.

а) Первую группу составили больные страдавшие хроническим гепатитом С (анализу были подвергнуты 50 больных, которым проводилось противовирусное лечение: пегилированные интерфероны в сочетании с рибавирином в принятых дозах). Преимущественно мужчины – 45 больных и 5 женщин, средний возраст 35 лет (от 18 до 54 лет), продолжительность заболевания от 3-х до 6 лет (8 больных получали противовирусное лечение и раньше, у 4-х больных эффект лечения был положительным, но ремиссия была кратковременной – до 6 месяцев, когда вновь начал определяться вирус и повысился уровень трансаминаз, но активность процесса была меньше исходной. У остальных 4-х больных эффекта получить не удалось, но дозы получаемых препаратов сохранились стабильными. Противовирусное лечение больные получали в разных лечебных учреждениях, преимущественно инфекционного профиля.

Назначенное настоящее лечение у больных проводилось на протяжении 6 месяцев, при этом терапия не приводила к элиминации вируса и нормализации трансаминаз, хотя уменьшение вирусной нагрузки у половины больных фиксировалось. После консультации

больных было принято решение для преодоления резистентности к лечению использовать препарат Лаеннек. Препарат вводился по 2 мл внутримышечно 3 раза в неделю на протяжении 3-х месяцев. В течение которых перестал определяться вирус и нормализовались показатели трансаминаз. Общая продолжительность противовирусного лечения составила от 12 до 14 месяцев. Больные в последующем наблюдались в течение года, рецидивы болезни зарегистрированы не были.

б) 2-ю группу составили 10 больных, страдавших хроническим гепатитом С, которым проводилась противовирусная терапия комбинацией интерферона и рибавирина. Возраст больных от 20 до 40 лет, активность – преимущественно умеренная. Проводимое лечение сопровождалось высокой лихорадкой после введения интерферона, выраженной мышечной слабостью и гематологическими осложнениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения – выраженность которых была такова, что обсуждался вопрос либо об уменьшении доз вводимых препаратов, либо о досрочном окончании лечения). Учитывая, что Лаеннек является печеночным протектором (в связи с наличием в нем фактора роста гепатоцитов HGF) содержит и другие факторы роста, было решено использовать его для купирования («преодоления») осложнений противовирусного лечения.

Лаеннек вводился внутривенно капельно по 4 мл на введение 2 раза в неделю №10 на курс. В качестве «раствора введения» использовалась 5% глюкоза 500 мл. Максимально быстро (в течение 2-х недель) купирована мышечная слабость и лихорадка в день введения интерферона, а к концу курса лечения стабилизировались показатели гранулоцитов и красной крови. Это позволило продолжить противовирусное лечение.

Представленные данные позволили нам сделать выводы, что Лаеннек может быть использован:

- для преодоления резистентности к противовирусному лечению;
- для уменьшения тяжести реакций на введение интерферона (лихорадка, мышечная слабость);
- при выраженных гематологических реакциях (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), что позволяет преодолеть эти осложнения и продолжить противовирусное лечение.

Введение препарата Лаеннек в комплекс лечения в указанных ситуациях носит патогенетический характер, так как препарат является иммуномодулятором, а провоспалительные цитотоксины являются той добавкой, которая оказывается достаточной, чтобы преодолеть резистентность противовирусного лечения, не изменяя дозы «основных» препаратов.

в) Третью группу составили 10 больных, страдавших хроническим гепатитом в стадии цирроза печени (6 алкогольной этиологии, 3 – смешанной (алкоголь + вирус В,С и 1 больной

с неуточненной этиологией). Возраст больных от 31 до 68 лет (средний  $52,4 \pm 3,8$  лет), 5 мужчин, 5 женщин.

Все больные имели железо- или В12- дефицитную анемию, неоднократно получали в зависимости от характера анемии либо препараты железа, либо витамин В12 с фолиевой кислотой без заметного эффекта.

Исходно больные предъявляли жалобы на слабость, повышенную утомляемость, одышку при ходьбе, головокружение. Анемию легкой степени тяжести (Hb 110-90 г/л) имели 8 больных, средней степени тяжести (Hb 90-70 г/л) – 2 больных. Для преодоления резистентности к факторам кроветворения (препараты железа и витамин В12) было решено провести основную терапию (витамин В12 – 500  $\mu$  №10 в/мышечно и фенюльс по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение месяца) на фоне введения препарата Лаеннек по 4 мл в/вено капельно на 200 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора три введения через день.

Проводили динамический контроль за клинической симптоматикой, биохимическими тестами печени: АсТ, АлТ, билирубин, белок и белковые фракции, ЩФ, ГГТП, холестерин (исходно и по завершению лечения); общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ (исходно, через 10 дней, 30, 60, 90 дней после окончания введения препарата).

Ретикулоцитарный криз зафиксирован через 10 дней у 8 больных, у 2-х больных через 3 недели. Ретикулоцитоз сохранился у 6-ти больных в течение месяца, у 4-х больных в течение 2-х месяцев; нормализация уровня гемоглобина у 6-ти больных произошла в течение 1-2 месяцев, у 4-х больных – значительное повышение. Положительная динамика красной крови сопровождалась регрессом симптомов анемии (слабость, головокружение, повышенная утомляемость). Одновременно с этим нормализовался уровень аланиновой и уменьшился в 1,5 раза уровень аспарагиновой аминотрансферазы, в 2,5 раза снизился уровень билирубина, улучшилась утилизация глюкозы.

Таким образом, с использованием препарата Лаеннек удалось преодолеть резистентность анемии к препаратам железа и витамину В12.

Общее заключение.



Использование препарата в остром периоде вирусного гепатита (В и С) значительно уменьшает количество больных с хронизацией процесса. Наши данные убедительно показали, что при проведении противовирусного лечения в случаях резистентности больных к лечению – она может быть преодолена введением в комплекс лечения препарата Лаеннека. Важное значение также имеет преодоление осложнений противовирусного лечения (высокая лихорадка, миастения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

Особую проблему составляют резистентные формы анемий (железодефицитная, В12-дефицитная) у больных с хроническими гепатитами в стадии цирроза печени. Только перечисление нозологических форм и состояний, которые поддаются контролю и коррекции с введением в комплекс лечения препарата Лаеннек свидетельствует о том что на фармакологическом рынке РФ имеется препарат возможности которого полностью не востребованы и мы надеемся, что настоящее сообщение поможет исправить эту ситуацию.

#### Список литературы:

1. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., Федоров С.М., Глазачев О.С., Судаков К.В. «Индивидуальные изменения деятельности сердца на однотипные физические воздействия у лиц с различным тонусом вегетативной нервной системы»// Вестник РАМН – 2007г., №3. с.39-43.
2. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., Глазачев О.С., Судаков К.В. «Вегетативный статус у пациентов с синдромом хронической усталости: эффекты акупунктурного введения препарата «Лаенек»// Кремлевская медицина. – 2008г. - №4. с. 94-96.
3. Минушкин О.Н., Каримова И.Я., Васильев А.П., Квасова В.В., Дубовая Т.К. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени.// Ж.Гастроэнтерология. С-П.- №188, 2009г., с.2-3.
4. Клиническое применение препарата «Лаеннек». Сб.мат. конгресса «Человек и лекарства», 2009г., с.178.
5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Возможности использования «Лаеннека» у больных хроническим гепатитом С резистентных к противовирусному лечению.// Материалы IX Съезда гастроэнтерологов, 2-5 марта – Москва, 2009г. – с.135.
6. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. Новый печеночный протектор «Лаеннек» - первые результаты клинического использования.// Материалы 15 международная специальная выставка «Аптека»,- журнал Аптека,- 2008г., -с.54.
7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. и др. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени.//Эффективная фармакотерапия.-№1. – 2008г.- с.30-34.
8. Минушкин О.Н., Диброва Е.А., Каримова И.Я., Федоров С.М., Масловский Л.В.

- «Лаеннек» - новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии.// Кремлевская медицина. - №2. – 2007г. – с. 65-67.
9. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. и др. «Лаеннек» - опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваниях печени.//Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - №2.. 2005г. -с.27-30.
10. Takami Takeshi//Clin.Report.-1996/-Vol/30,№12.-P.433.
11. Shirai Tatsuo et al.// Clin.Report.-1996/-Vol/30,№12.-P.440.