

Гептрал в лечении хронических заболеваний печени с холестазом

О.Н. МИНУШКИН,

д.м.н., профессор,
Учебно-научный
Медицинский Центр
Управления делами
Президента РФ

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма жиров и углеводов, кроме того, печень участвует в синтезе некоторых ферментов, витаминов, принимает непосредственное участие в водном, минеральном и пигментном обмене; чрезвычайно важное значение имеет детоксицирующая функция печени.

Круг патологических состояний печени очень велик, и большинство этих изменений могут сопровождаться нарушением любой из перечисленных функций печени или многими с тем или иным преобладанием.

Образование желчи является одной из важнейших функций печени. Любые нарушения синтеза, секреции или тока желчи, приводящие к биохимическим, патофизиологическим, патологоанатомическим изменениям, сопровождающимся теми или иными клиническими проявлениями, обозначаются термином «холестаза», который классифицируют на 2 группы: внутрипеченочный и внепеченочный. Внепеченочный холестаза обусловлен механическим препятствием в протоковой системе, а внутрипеченочный – нарушением функции гепатоцита или нарушением тока желчи в межклеточном пространстве. В свою очередь внутрипеченочный холестаза классифицируют на две подгруппы: печеночно-канальцевый (внутридольковый) и протоковый (междольковый). Различные типы холестаза в зна-

чительной степени перекрываются между собой. Накопление желчных кислот внутри клеток печени может в конечном итоге вести к их гибели, т.е. возникает порочный круг, в котором внутрипеченочный холестаза, вызванный различными типами повреждений печени, в свою очередь усугубляет эти нарушения (1).

Гептрал (адеметионин) – S – аденозил – L – метеонин – аминокислота, которая синтезируется в организме и участвует в ферментативном переаминировании и пересульфировании, синтезе и активации гормонов, нейромедиаторов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов. Отдавая метильную группу при переметилировании и пересульфировании, адеметионин способствует образованию глутатиона – основного клеточного антиоксиданта, обезвреживающего воздействие ряда экзо- и эндотоксинов.

В медицинской практике используется в двух формах: инъекционной, состоящей из 1 флакона с лиофилизированной солью адеметионина и 1 ампулы растворителя, который делает вводимую среду нейтральной (рН 7,5 ± 1). Форма Гептрала для перорального применения представляет собой белые таблетки в энтеросолюбильной оболочке, нерастворимой в кислой среде желудка. Адеметионин является универсальным соединением, участвующим в трех важных метаболических реакциях: трансметилировании, транссульфировании и аминопропилировании (синтез полиаминов), где служит либо донором групп, либо модулятором ферментов. Активная роль адеметио-

нина в этих реакциях обусловлена наличием положительного заряда на атоме серы, благодаря чему происходит разрыв серо-углеродных связей.

Независимо от патогенеза внутрипеченочного холестаза, адеметионин играет важную роль как в развитии так и в предотвращении внутрипеченочного холестаза. Адеметионин является донором метильной группы, участвуя в реакциях трансметилирования (это биосинтез фосфолипидов, которые являются основными строительными блоками клеточной мембраны). Количество фосфолипидов определяет «текучесть» клеточной мембраны. Показано, что «текучесть» клеточной мембраны является важнейшим фактором, влияющим на связанные с мембраной ферментативные процессы. Структура и состав мембран гепатоцитов является ключевым звеном в регуляции наиболее важных метаболических путей, участвующих в выработке желчи (Chawla et al, 1990 г.).

Снижение «текучести» мембраны ведет к уменьшению активности Na/K – АТФазного насоса и нарушению натрий-зависимых синтранспортных систем (имеющих прямое отношение к транспорту желчных кислот). Адеметионин способен предотвращать подобные изменения.

Вторым положительным аспектом влияния адеметионина является его участие в поддержании на достаточном уровне глутатиона – серосодержащего пептида, имеющего отношение к защите печеночной клетки от токсического поврежде-

ния свободными радикалами. Наконец, участвуя в реакциях сульфатирования, адеметионин играет важную роль в детоксикации ряда метаболитов, таких как токсичные желчные кислоты, переводя их в сульфаты, которые не оказывают повреждающего действия на клетку. Предыдущие два эффекта имеют прямое отношение к защите печени от токсического эффекта этанола, который реализуется через ацетальдегид. Эти эффекты предотвращаются адеметионином, посредством поддержания митохондриального транспорта глутатиона.

Клиническое изучение эффективности Гептрала у больных, страдающих заболеваниями печени с внутрипеченочным холестазом, было начато в 90-е годы прошлого века. Так, Frezza et al (1990 г.) провели лечение адеметионином 220 больных с патологией печени, доказанной биопсией (внутрипеченочным холестазом). Необходимым условием лечения было, по крайней мере, двукратное повышение общего и конъюгированного билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Больные получали либо 1600 мг препарата внутрь, либо плацебо. Продолжительность лечения составила 15 дней. При этом была доказана эффективность Гептрала как в отношении клинических проявлений, так и лабораторных показателей холестаза (по сравнению с плацебо). В 1992 году Manzillo и соавт. у 420 больных провели лечение в 2 этапа (первый – 800 мг в день внутривенно 2 недели, затем – 1600 мг в день или плацебо в течение 8 недель). Они подтвердили еще больший эффект при увеличении продолжительности лечения (он составил 68%). Таким образом, было показано, что у больных с хроническими заболеваниями печени более продолжительное лечение сопряжено с дальнейшим улучшением биохимических показателей печени. В дальнейшем была подтверждена эффективность адеметионина у женщин с внутрипеченочным холестазом при беременности (Frezza M., Terpin, 1992 г.), у больных с депрессией (Rozenbaum, 1990 г.), у больных с хроническим панкреати-

том – для того, чтобы ингибировать активность свободных радикалов (Bilton et al, 1994 г.); при остром панкреатите (Braganza et al, 1995 г.) – для снижения окислительного стресса. Рассматриваются и другие возможности использования Гептрала (профилактика поражений печени при парентеральном питании, при гипоксических состояниях, при операциях трансплантации печени). Оценка эффективности Гептрала у разных групп больных (алкогольное поражение, вирусное, в стадии цирроза печени, в дистрофической стадии с печеночно-клеточной недостаточностью). Рассматривались различные дозы препарата, разные пути введения, разная продолжительность лечения (500 мг, 800 мг, 1600 мг). Все исследования сравнивали с плацебо и эффект Гептрала составлял 60% и выше, пероральный прием усиливал эффект парентерального введения (продолжительность лечения составляла от 2 недель до месяца и более (Lieber C.S., 1999; Di Perri T. et al, 1999 г.; Mato J.M., 1999 г.). Переносимость Гептрала оценивалась всеми исследователями как хорошая. Побочные эффекты в виде кратковременной бессонницы, тошноты, потливости, легкого флебита при двойном слепом исследовании отмечены у очень небольшого количества больных и не отличались от группы плацебо.

Учитывая вышеизложенное, мы также оценили эффективность применения Гептрала у 60 больных с хроническими заболеваниями печени и синдромом холестаза на основании своего клинического опыта.

Характеристика больных:

- первичный билиарный цирроз – 8 больных;
 - алкогольный гепатит – 22 больных;
 - хронический гепатит С – 20 больных;
 - хронический гепатит В – 4 больных;
 - хронический вирусный гепатит в стадии цирроза печени – 4 больных;
 - первичный склерозирующий холангит – 2 больных.
- Мужчин было 38, женщин – 22;

возраст – от 30 до 65 лет (средний возраст $43,4 \pm 1,7$ года); средняя продолжительность заболевания $5,7 \pm 3$ года (минимально – 3 года, максимально – 12 лет). Больные с алкогольным поражением печени длительное время (от 15 до 17 лет) употребляли алкоголь с частотой от 2 до 7 раз в неделю; ежедневно доза алкоголя в пересчете на этанол составляла от 60 до 200 мл. Критериями включения в эту группу служили: диффузный характер поражения печени, «алкогольный» анамнез, системность поражения, отсутствие маркеров вирусов гепатита В и С.

Методы исследования:

- клиническая оценка (желтуха, кожный зуд, астенический синдром, гепатомегалия, спленомегалия, асцит);
- биохимический мониторинг (АлАТ, АсАТ, билирубин, холестерин, γ ГТП, ЩФ, белок и белковые фракции, креатинин – исходно и по окончании курса лечения);
- ультразвуковой мониторинг и оценка денситометрических показателей, размеров печени и селезенки, диаметра селезеночной вены, измерения «столба затухания» с отключением автоматического усиления сигнала по глубине;
- маркеры вирусов гепатита В и С (анти HCV; HbsAg; HbeAg; HBcAg; HCV – РНК; HBV – ДНК);
- рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи);
- больным циррозом печени проводили ЭГДС с оценкой степени варикозно-расширенных вен пищевода и «коронарных» вен желудка.

ЛЕЧЕНИЕ

Гептрал назначался в дозе 800 мг внутривенно, медленно – в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1600 мг в сутки (разделенных на 2 приема) – на протяжении 14 дней.

У 10 больных с недостаточным эффектом терапии (сохраняющийся холестаза и кожный зуд) врачом индивидуально было принято решение о продолжении лечения



Таблица. Результаты лечения (динамика основных клинических и лабораторных синдромов)

№	Нозологические формы	клинические синдромы			лабораторные синдромы	
		астенический	кожный зуд	желтуха	цитоллиза	холестаза
1	Первичный билиарный цирроз печени (n = 8)	48/88%	36/88%	36/88%	< в 1,5/2 раза	< в 1,5/2 раза, сохранился у 1 больной
2	Алкогольный гепатит (n = 22)	58,5/100%	63/100%	63/100%	нормализация 59/100	68/100
3	Хронический гепатит С (n = 20)	50/85%	65/90%	65/90%	< в 1,5/2 раза	< в 2/2,5 раза
4	Хронический гепатит В (n = 4)	50/75%	50/75%	50/75%	< в 1,5/1,8 раз	< в 1,7/2,3 раза
5	Хронический вирусный гепатит в стадии ЦП (n = 4)	50/100%	25/50%	25/50%	< в 1,5/2 раза	< в 1,8/2,5 раза
6	Первичный склерозирующий холангит (n = 2)	50/50%	–	–	< в 1,2/2 раза	< в 1,3/1,8 раза

Гептралом в суточной дозе 3200 мг (по 1600 мг x 2 приема) – на протяжении 2 недель. Данное решение принималось врачом в случае, если были серьезные основания считать, что возможная польза увеличения дозы превосходит риск.

Клинический опыт использования дозы 3200 мг позволял оценить лечебный эффект, переносимость дозы, целесообразность и возможности использования высокой дозы.

Клинические проявления заболевания в зависимости от нозологической формы и их динамика под влиянием терапии Гептралом представлены в таблице.

В числителе представлены исходные данные, в знаменателе – эффективность терапии.

10 больных с сохраняющимся кожным зудом, желтухой, астенией продолжили лечение Гептралом в суточной дозе 3200 мг (по 1600 мг x 2 раза в день) еще 2 недели. При этом были купированы клинические синдромы и продолжено улучшение лабораторных показателей.

Из представленной таблицы видно, что клинический эффект Гептрала за 4 недели лечения отмечен у большей части больных (полное купирование от 50 до 100%) у раз-

ных групп больных. Более эффективно у больных с алкогольным поражением (по всем клиническим и лабораторным показателям). Астенический синдром начал уменьшаться к 5-7-му дню лечения, кожный зуд начал уменьшаться к концу второй недели, при этом важно отметить, что его динамика была заметной даже при сохранении лабораторного синдрома холестаза. У большей части больных зафиксирована положительная динамика размеров печени (в большей степени при алкогольном поражении). Асцит был зарегистрирован у 6 больных (у 4 – с циррозом печени и у 2 – с обострением алкогольного гепатита).

Разрешения асцита удалось добиться у всех больных – у 4 с циррозом печени потребовалось введения в комплекс лечения верошпирина и мочегонных.

У 10 больных заметной динамики лабораторных признаков холестаза отмечено не было, а клинические синдромы только уменьшились в интенсивности. У этой группы больных доза Гептрала была повышена до 3200 мг/сутки еще на протяжении 14 дней (по 1600 мг x 2 раза в день).

Практически у всех больных это лечение сопровождалось дальней-

шим улучшением или нормализацией клинических проявлений и положительной динамикой лабораторных показателей (особенно билирубина, который на исходных дозах положительной динамики не показал).

Побочных эффектов у больных, получавших Гептрал в дозе 3200 мг в сутки, отмечено не было, переносимость препарата была хорошей.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Гептрал является эффективным препаратом в лечении больных, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями печени с холестазом.
- Эффект зависит от использованной дозы и продолжительности лечения.
- Доза Гептрала 3200 мг/сутки в течение 2 недель лечения, как показал наш клинический опыт, возможно, является альтернативой рекомендуемому 4-недельному двухфазному курсу.
- Препарат максимально эффективен при алкогольном поражении печени.
- Переносимость обеих форм препарата хорошая, побочных эффектов не наблюдалось.

Список литературы:

1. С.Д. Подымова «Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций». Consillium Medicum, приложение № 2 (гастроэнтерология), 2004 г., стр. 3 – 6.
2. Chawla R.K., Bonkovsky H.L., J.T. Biochemistry and pharmacology of S – adenosyl – L – methionine and rationale for its use in liver disease. *Drugs*, 40 (suppl. 3): 98 – 110, 1990.
3. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al Oral S – adenosylmethionine in the symptomatic of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 99: 211 – 215, 1990.
4. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C et al Multicentre double – blind placebo – controlled study of intravenous and oral S – adenosyl – L – methionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease. *Drug Invest.*, 4 (suppl. 4): 90 – 100, 1992.
5. Frezza M., Terpin M. The use of S – adenosyl – L – methionine in the treatment of cholestatic disorders. A meta – analysis of clinical trials. *Drug Invest.*, 4 (suppl. 4): 101 – 108, 1992.
6. Rosenbaum J.F., Fava M., Falk W.E. et al. The antidepressant potential of oral S – adenosyl – L – methionine. *Acta Psychiatr. Scand.*, 81: 432 – 436, 1990.
7. Bilton D., Schofield D., Schofield D., Mei G. et al Placebo – controlled trials of antioxidant therapy including S – adenosylmethionine in patients with recurrent nongallstone pancreatitis. *Drug Invest.*, 8: 10 – 20, 1994.
8. Braganza J.M., Scott P., Bilton D. et al. Evidence for early oxidative stress in acute pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.*, 17: 69 – 81, 1995.
9. Lieber C.S. Role of S – adenosyl – L – methionine in the treatment of liver disease. *J. Hepatology*, 30: 1155 – 1159, 1999.
10. Fiorelli G. S – adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *current Therapeutic Research*, vol 60, 6: 335 – 348.
11. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. A multicenter study. *Gastroenterology Internationale*, vol 12, 2: 62 – 68, 1999.
12. Mato J.M., Camara J., de Paz J.F. et al. S – Ademetionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo – controlled, double – blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatology*, 30: 1081 – 1089, 1999.



Движение - ЭТО ЖИЗНЬ.

Желчегонное средство.



PR-RU-ABB-HEPT-18(03/08)



Затруднение оттока желчи из печени и нарушение выведения продуктов метаболизма приводят к интоксикации и холестазу.

ГЕПТРАЛ (адеметионин).

Регистрационное удостоверение № П N 011968/01 и П N 011968/02

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой содержат по 400 мг адеметионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адеметионина.

Фармакологические свойства. Гептрал относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. **Показания к применению:** Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутривенный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в т.ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.). **Противопоказания:** Гиперчувствительность, беременность (I-II триместр), период лактации, возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы: Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии - в первые 2-3 нед лечения назначают 400-800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м); порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии - внутрь 800-1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желательно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2-4 недели. **Побочное действие:** Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. Особые указания: Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Условия хранения: При температуре не выше 25°C, срок годности 4 года. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство Abbott Laboratories. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

Дополнительную информацию Вы можете получить в ООО "Эбботт Лэбораториз": 115114, г. Москва, Дербеневская наб., 11 а. Тел.: (495) 258 4270, www.abbott.com



ВОССТАНОВЛЕНИЕ



РАДОСТЬ



БЫСТРОДЕЙСТВИЕ

спасительное обновление ресурсов организма

Abbott
A Promise for Life