



# Гепатопротекторы. Какова их роль в гастроэнтерологической практике?

Использованию гепатопротекторов в реальной клинической практике был посвящен сателлитный симпозиум компании «Эбботт», который прошел в апреле 2012 г. в Кисловодске в рамках V Всероссийской конференции «Профилактика и реабилитация заболеваний органов пищеварения» и XI конференции гастроэнтерологов Юга России. На симпозиуме ведущие российские гепатологи и гастроэнтерологи затронули наиболее важные аспекты применения гепатопротекторов при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы, алкогольных и вирусных поражениях печени.

## Сочетание хронических заболеваний гепатобилиарной системы с нарушениями моторики пищеварительного тракта

**Х**олестатические заболевания печени представляют собой четко очерченную группу нозологий с характерным для нее этиопатогенезом. Однако холестатический синдром может развиваться на фоне различных хронических заболеваний печени – именно этой проблеме посвятил свое выступление профессор, д.м.н. В.В. ЦУКАНОВ, руководитель клинического отделения экологической патологии НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН. Важнейшую роль в регуляции функций печени играет адеметионин, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты. Адеметионин синтезируется в печени, где и участвует в ряде жизненно важных каскадов биохимических реакций (рис. 1)<sup>1</sup>. Вследствие заболеваний печени количество вырабатываемого метионина может уменьшать-

ся, что негативно сказывается на течении всех биохимических реакций, в которых данное вещество задействовано; впрочем, дефицит эндогенного адеметионина может быть восполнен при помощи лекарственных средств. Эффективность применения экзогенного адеметионина (препарата Гептрал) у пациентов, страдающих холестатическим синдромом, доказана многочисленными научными работами, в том числе крупными многоцентровыми плацебоконтролируемыми исследованиями, проведенными за рубежом. В качестве примера профессор В.В. Цуканов привел работу итальянских ученых, результаты которой были опубликованы в журнале *Gastroenterology* в 1990 г.<sup>2</sup>. В исследовании приняли участие 220 больных хроническим гепатитом С, у 68% испытуемых уже развился цирроз печени. Вклю-



Профессор В.В. Цуканов

ченные в исследование пациенты получали 1600 мг/день Гептрала в течение 30 дней или плацебо на протяжении того же периода. В группе, участники которой принимали Гептрал, отмечалось достоверное снижение частоты возникновения желтухи, зуда, снижение показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина по сравнению с группой плацебо. Аналогичные исследования, хотя и менее масштабные, про-

<sup>1</sup> Mato J.M., Lu S.C. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury // *Hepatology*. 2007. Vol. 45. № 5. P. 1306–1312.

<sup>2</sup> Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study // *Gastroenterol.* 1990. Vol. 99. № 1. P. 211–215.

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

водились и российскими учеными, например, С.Д. Подымовой и соавт. (1998), В.В. Горбаковым и соавт. (1998)<sup>3, 4</sup>. В этих работах, а также в недавнем исследовании, проведенном Е.В. Головановой и А.В. Петраковым (2011)<sup>5</sup>, было показано, что применение экзогенного адеметионина – препарата Гептрал – снижает выраженность проявлений холестатического синдрома у больных гепатитом С.

Показан Гептрал и пациентам с алкогольным циррозом печени. Целью исследования J.M. Mato и соавт. (1999) стала оценка влияния адеметионина на выживаемость больных алкогольным циррозом<sup>6</sup>. В работе приняли участие 123 пациента, половина из которых получали 400 мг адеметионина 3 раза в день, а вторая половина – плацебо (также трижды в день), наблюдение продолжалось на протяжении двух лет. В качестве конечных точек исследования были взяты такие факторы, как смерть или трансплантация печени. Данная работа продемонстрировала, что применение Гептрала в 3 раза снижает смертность при алкогольном циррозе печени (рис. 2). Высочайший уровень доказательности исследования J.M. Mato и соавт. позволил использовать его результаты для выработки европейских и американских клинических рекомендаций по лечению алкогольной болезни печени.

Гептрал включен в схемы терапии алкогольного гепатита – для



Рис. 1. Роль адеметионина в биохимических реакциях\*

\* Адаптировано по [1].

лечения этого заболевания адеметионин применяется в комплексе с кортикостероидами и пентоксифиллином. Применение Гептрала возможно также для лечения алкогольной болезни печени<sup>7</sup>.

Представляет интерес и еще одна область применения Гептрала. Среди западных гепатологов существует мнение о том, что назначение Гептрала в дозировке 1600 мг/сут у пациентов с вирусным гепатитом С повышает вероятность развития раннего вирусологического ответа. Это делает целесообразным применение адеметионина в качестве адъювантной терапии гепатита С<sup>8</sup>.

Целесообразность использования Гептрала для лечения гепатита С также связана с тем, что адеметионин влияет на биологическую активность интерферона. Профессор В.В. Цука-

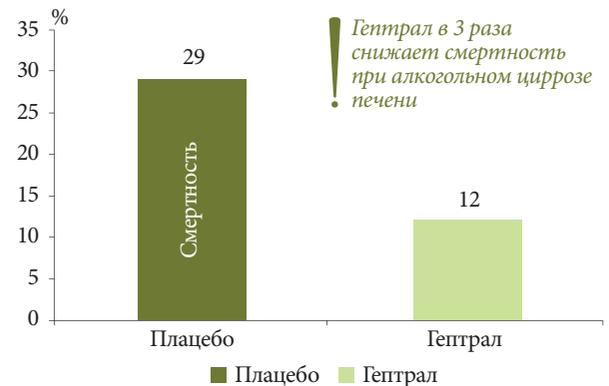


Рис. 2. Результаты применения Гептрала в отношении снижения смертности при алкогольном циррозе печени\*

\* Адаптировано по [6].

нов отметил, что еще в 2006 г. F.H. Duong и соавт. были получены данные, указывающие на способность Гептрала повышать эффективность противовирусной терапии<sup>9</sup>. Тогда же профессор и его коллеги начали использовать данный препарат в ходе лечения

<sup>3</sup> Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности Гептрала у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Клин. мед. 1998. Т. 76. № 10. С. 45–48.

<sup>4</sup> Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения Гептрала в лечении диффузных заболеваний печени // Терапевт. архив. 1998. № 10. С. 82–86.

<sup>5</sup> Голованова Е.В., Петраков А.В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени // Терапевт. архив. 2011. № 2. С. 33–39.

<sup>6</sup> Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A., García-Buey L., Beltrán J., Benita V., Caballería J., Solà R., Moreno-Otero R., Barrao F., Martín-Duce A., Correa J.A., Parés A., Barrao E., García-Magaz I., Puerta J.L., Moreno J., Boissard G., Ortiz P., Rodés J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. № 6. P. 1081–1089.

<sup>7</sup> Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets // Gastroenterol. 2011. Vol. 141. № 5. P. 1572–1585.

<sup>8</sup> Feld J.J., Modi A.A., El-Diwanly R., Rotman Y., Thomas E., Ahlenstiel G., Titerence R., Koh C., Cherepanov V., Heller T., Ghany M.G., Park Y., Hoofnagle J.H., Liang T.J. S-adenosylmethionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders // Gastroenterol. 2011. Vol. 140. № 3. P. 830–839.

<sup>9</sup> Duong F.H., Christen V., Filipowicz M., Heim M.H. S-adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro // Hepatology. 2006. Vol. 43. № 4. P. 796–806.



## V Всероссийская конференция «Профилактика и реабилитация заболеваний органов пищеварения»

Важнейшую роль в регуляции функций печени играет адеметионин, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты. Вследствие заболеваний печени количество вырабатываемого метионина может уменьшаться. Дефицит эндогенного адеметионина может быть восполнен при помощи лекарственных средств, например препарата Гептрал, у пациентов, страдающих холестатическим синдромом.

больных гепатитом С. Профессор В.В. Цуканов рассказал о собственном клиническом опыте применения Гептрала у пожилых больных, не получавших противовирусную терапию по финансовым причинам. Даже у таких сложных пациентов на фоне применения Гептрала длительными курсами отмечалось снижение уровней трансаминаз.

Но связана ли патология печени с моторикой пищеварительного тракта и если да, то как? Ответ на этот вопрос кроется в анатомии – как известно, между кишечником и печенью существует связь посредством сосудов, позволяющая рассматривать эти органы как части единой функциональной системы. Кроме того, кишечник связан с печенью через циркуляцию желчных кислот, которые около 10 раз всасываются в кишечнике и снова поступают в печень.

По составу желчи можно судить о состоянии кишечника: доказано,

что доля дегидрохолевой кислоты в желчи влияет на состояние и функции кишечной микрофлоры, значение pH и время транзита в толстой кишке<sup>10</sup>. Известно также, что нейропептидный гормон холецистокинин координирует взаимодействие моторики и секреции желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря, обеспечивая непрерывность процесса усвоения пищи<sup>11</sup>.

На тесную связь между печенью и кишечником указывают не только фундаментальные работы, но и клинические данные: у больных гепатитом С синдром раздраженного кишечника (СРК) встречается в 66%, в то время как в контрольной группе его распространенность составляет около 18%<sup>12</sup>.

Вирусные гепатиты – далеко не единственная причина нарушений в работе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Существует так называемый перекрестный синдром, возникающий в одном из отделов ЖКТ на фоне нарушений в другом отделе тракта. Например, доказано наличие связи между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), диспепсией и СРК<sup>13</sup>. Если считать доказанным, что состояние печени и желчных путей тесно связано с моторикой ЖКТ, то, по всей вероятности, на моторику можно влиять, регулируя функцию гепатобилиарной системы. Пока такой подход в клинической практике не применяется, но возможность его появления не исключена.

На сегодняшний день средствами первого ряда для лечения нарушения моторики являются про-

кинетики. Особый интерес среди средств-прокинетики вызывает препарат Ганатон (итоприда гидрохлорид). Он обладает двойным механизмом действия: являясь одновременно ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом D<sub>2</sub>-рецепторов, Ганатон не только усиливает моторику кишечника, но и обладает противорвотным действием. Интересен метаболизм препарата: итоприда гидрохлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер и не метаболизируется при участии цитохрома P450, что позволяет применять препарат в течение длительного времени.

Говоря о доказательной базе препарата Ганатон, профессор В.В. Цуканов привел данные исследования, проведенного в Китае в 2011 г.<sup>14</sup> В исследовании приняли участие 587 пациентов с диспепсией. На фоне приема Ганатона (50 мг 3 раза в день до еды в течение 4 недель) уменьшение выраженности симптомов диспепсии наблюдалось у 75,2% участников исследования, причем у 35,5% ответ на лечение отмечался уже после первой недели приема препарата.

Резюмируя выступление, профессор В.В. Цуканов сформулировал два основных тезиса:

1. Заболевания гепатобилиарной системы тесно связаны с нарушениями моторики пищевода, желудка и кишечника.
2. Гептрал и Ганатон являются эффективными препаратами, которые целесообразно использовать для терапии сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта.

<sup>10</sup> Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria // J. Lipid. Res. 2006. Vol. 47. № 2. P. 241–259.

<sup>11</sup> Burckhardt B., Delco F., Ensink J.W., Meier R., Bauerfeind P., Aufderhaar U., Ketterer S., Gyr K., Beglinger C. Cholecystokinin is a physiological regulator of gastric acid secretion in man // Eur. J. Clin. Invest. 1994. Vol. 24. № 6. P. 370–376.

<sup>12</sup> Fouad Y.M., Makhlof M.M., Khalaf H., Mostafa Z., Abdel Raheem E., Meneasi W. Is irritable bowel syndrome associated with chronic hepatitis C? // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 25. № 7. P. 1285–1288.

<sup>13</sup> Fujiwara Y., Kubo M., Kohata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Tanigawa T., Watanabe K., Watanabe T., Tominaga K., Arakawa T. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome // Intern. Med. 2011. Vol. 50. № 21. P. 2443–2447.

<sup>14</sup> Sun J., Yuan Y.Z., Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study // Clin. Drug. Investig. 2011. Vol. 31. № 12. P. 865–875.

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

### Гепатопротектор есть только один – это адеметионин

**П**рофессор С.В. ПЛЮСНИН, заведующий гастроэнтерологическим отделением № 16 ФГКУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь» им. А.А. Вишневого Минобороны РФ, д.м.н., поднял важный для современной гастроэнтерологии вопрос: как оценить эффективность гепатопротекторов? Для того чтобы ответить на этот вопрос, уточнил профессор С.В. Плюснин, необходимо понимать, от чего именно гепатопротекторы должны защищать печень.

Все болезни печени можно разделить на две группы: первая включает алкогольную болезнь печени, вторая – неалкогольные заболевания (вирусные, лекарственные, аутоиммунные, заболевания, связанные с нарушением обмена меди и железа)<sup>15</sup>.

Алкогольная болезнь печени, которая включает в себя алкогольный стеатоз (жировой гепатоз), алкогольный гепатит, алкогольный фиброз и цирроз, алкогольную гепатоцеллюлярную карциному, представляет особую проблему для России. От причин, обусловленных алкоголем, в нашей стране ежегодно умирают до

500 тыс. человек трудоспособного возраста<sup>16, 17, 18</sup>.

Цирроз печени (ЦП), включая цирроз-рак, является причиной 85–95% летальных исходов при хронических заболеваниях печени. Коэффициент смертности от ЦП в России превышает среднемировой показатель в три раза. ЦП занимает шестое место среди причин смерти, опережая такие распространенные онкологические заболевания, как рак желудка и толстой кишки<sup>17</sup>.

Несмотря на различие этиологических факторов ЦП, основными «врагами» печени являются алкоголь и вирусы гепатита, и в первую очередь вирус гепатита В<sup>19, 20, 21, 22</sup>.

Согласно мировой статистике, доля алкогольного ЦП в смертности от всех этиологических вариантов ЦП составляет от 30 до 80%, и основными факторами, влияющими на этот показатель, являются, прежде всего, уровень потребления алкоголя и эпидемиологическая обстановка<sup>17</sup>.

В России при высоком уровне потребления алкоголя и относительно благополучной ситуации с вирусными гепатитами именно пер-



Профессор С.В. Плюснин

вым фактором обусловлены 68% смертей от ЦП<sup>23</sup>.

По данным ряда исследователей, удельный вес алкогольного ЦП еще выше – 88%<sup>24, 25</sup>.

В период с 1996 по 2010 г. в 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А. Вишневого было обследовано 1383 пациента с ЦП и 134 больных, которые умерли от этого заболевания. В результате проведенной работы авторы пришли к выводу о том, что лидирующим этиологическим фактором в структуре смертности при ЦП среди пациентов трудоспособного возраста является алкоголь, именно злоупотреблением алкоголем были обусловлены 77%

<sup>15</sup> Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А., Бобров А.Н., Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени. М.: Медицина, 2008. 318 с.

<sup>16</sup> Белякин С.А., Бобров А.Н. Смертность от цирроза печени как индикатор уровня потребления алкоголя в популяции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 3 (27). С. 189–194.

<sup>17</sup> Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюснин С.В. Уровень потребления алкоголя населением и смертность, обусловленная циррозами печени. Как они связаны? // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009. № 5. С. 3–9.

<sup>18</sup> Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюснин С.В. Взаимозависимость употребления алкоголя и смертности от цирроза печени // Военно-медицинский журнал. 2009. Т. 330. № 9. С. 48–54.

<sup>19</sup> Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюснин С.В., Хазанов А.И., Фисун А.Я., Акимкин В.Г. Алкоголь – ведущий этиологический фактор циррозов печени с неблагоприятным исходом // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 2. С. 29–33.

<sup>20</sup> Бобров А.Н., Павлов А.И., Плюснин С.В., Плюснина И.Ю., Хазанов А.И. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 2. С. 19–24.

<sup>21</sup> Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П., Павлов А.И., Пехташев С.Г., Скворцов С.В., Бобров А.Н., Онуфриевич А.Д. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17. № 2. С. 19–28.

<sup>22</sup> Фисун А.Я., Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюснин С.В., Хазанов А.И. Причины циррозов печени и их исходы у больных, наблюдавшихся в многопрофильном госпитале // Военно-медицинский журнал. 2009. Т. 330. № 4. С. 17–23.

<sup>23</sup> Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России // Наркология. 2007. № 12. С. 29–36.

<sup>24</sup> Rehm J., Mathers C., Popova S., Thavorncharoensap M., Teerawattananon Y., Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9682. P. 2223–2233.

<sup>25</sup> Rehm N., Room R., Edwards G. Alcohol in the European Region – consumption, harm and policies // World Health Organization. Regional Office for Europe. 2001. P. 27.



## V Всероссийская конференция «Профилактика и реабилитация заболеваний органов пищеварения»



ВГВ – вирус гепатита В; ВГС – вирус гепатита С.

Рис. 3. Этиологическая структура умерших от цирроза печени (ЦП) в трудоспособном возрасте (ВОЗ: 16–64 г.)

смертей от ЦП (рис. 3). На втором месте среди причин смерти – вирус гепатита В (10,3%)<sup>20, 22, 26, 27</sup>.

Средний возраст умерших от алкогольного ЦП – 55 лет.

Распространенность алкогольной болезни печени вызывает необходимость повсеместного назначения гепатопротекторов. Однако, как показал анализ применения препаратов этой группы в Краснодарском и Ставропольском краях, врачи относят к гепатопротекторам более 40 различных лекарственных средств и не всегда способны определить, обладает ли конкретный препарат гепатопротективными свойствами.

С позиций доказательной медицины наибольшее влияние на выбор того или иного препарата должны оказывать результаты рандомизированных многоцентровых двойных

Распространенность алкогольной болезни печени вызывает необходимость повсеместного назначения гепатопротекторов. Одним из немногих гепатопротекторов, обладающих реальной доказательной базой, является адеметионин.

слепых плацебоконтролируемых исследований. Данные результаты помогают отличить гепатопротекторы от негепатопротекторов и плацебо. Одним из немногих гепатопротекторов, обладающих реальной доказательной базой, является адеметионин.

У человека, имеющего здоровую печень, в норме за сутки вырабатывается столько же адеметионина, сколько содержится в 20 таблетках Гептрала, – около 8 г. Адеметионин присутствует во всех клетках организма, но в наибольшей степени – в клетках печени (место образования адеметионина) и головного мозга (место потребления адеметионина). Практически все психические заболевания протекают с дефицитом адеметионина. Адеметионин обладает антидепрессивным эффектом, напоминающим эффект стандартных три- и гетероциклических антидепрессантов, таких как амитриптилин и имипрамин<sup>28</sup>. Антидепрессивный эффект Гептрала особенно важен при алкогольной болезни печени, поскольку депрессия может являться как причиной злоупотребления алкоголем, так и его следствием. Улучшение психологического состояния больных способствует увеличению длительности промежутков между запоями. Совокупность гепатопротективного и антидепрессивного эффектов, присущая Гептралу, была под-

тверждена в рандомизированных клинических исследованиях. Было показано, например, что применение адеметионина в дозе 1200 мг/сут перорально на протяжении 6 месяцев восстанавливает содержание в печени глутатиона – вещества, обеспечивающего механизм клеточной детоксикации. Уровень глутатиона в печени у пациентов с алкогольным и неалкогольным циррозом печени на фоне приема Гептрала достоверно повышался<sup>29</sup> (табл.). Одновременно исследователи пришли к заключению о том, что при алкогольной болезни печени (особенно если у пациента уже наблюдаются признаки фиброза) прием Гептрала должен быть постоянным, а не курсовым, как считалось ранее. В связи с этим производитель Гептрала, компания «Эбботт», внесла изменения в инструкцию по применению препарата, в которой теперь указано, что длительность терапии определяется врачом.

Адеметионин является гепатопротектором, целесообразность применения которого при алкогольном ЦП подтверждена результатами рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного J.M. Mato и соавт. (1999)<sup>6</sup>. Смертность пациентов с алкогольным ЦП класса А и В, постоянно принимающих Гептрал в течение 2 лет, была значительно

<sup>26</sup> Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Особенности фиброза печени при алкогольной болезни // Военно-медицинский журнал. 2011. Т. 332. № 6. С. 78–79.

<sup>27</sup> Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. № 1 (33). С. 76–80.

<sup>28</sup> Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Le Grazie C., Di Padova C., Salerno M.T., Carrieri V., Albano O. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease // Scand. J. Gastroenterol. 1989. Vol. 24. № 4. P. 407–415.

<sup>29</sup> Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R., Paronetto F., Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2003. Vol. 27. № 11. P. 1765–1772.

## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Таблица. Уровень глутатиона в печени у пациентов в группе контроля и у больных с алкогольной болезнью печени (АБП) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

Группы	Уровень глутатиона, мкмоль/г печени	
	Плацебо	Адеметионин
Контроль (n = 15)	4,0 ± 0,08	не определяли
АБП (n = 17)	2,2 ± 0,20	3,2 ± 0,10
НАЖБП (n = 15)	2,5 ± 0,20	3,3 ± 0,20

меньше по сравнению с группой больных, принимающих плацебо<sup>6</sup>. По данным крупных рандомизированных контролируемых исследований, эффективность активно используемых врачами гепатопротекторов не отличалась от плацебо. В первую очередь это касается широко применяемой группы эссенциальных фосфолипидов.

На основе эссенциальных фосфолипидов, полученных из высушенной субстанции – соевых бобов, изготавливаются следующие лекарственные средства: Эссенциале форте Н (эссенциальные фосфолипиды из сои); Эссливер форте (эссенциальные фосфолипиды из сои + витамины); Эслидин (эссенциальные фосфолипиды из сои + метионин); Фосфонциале (эссенциальные фосфолипиды из сои + расторопша); Фосфоглив (эссенциальные фосфолипиды из сои + глицирризиновая кислота); Резалют (эссенциальные фосфолипиды из сои).

Эффективность эссенциальных фосфолипидов из сои для профилактики развития цирроза была показана на моделях у обезьян, однако многоцентровое исследование, проведенное в США, выявило, что применение этих средств у людей с целью предупреждения прогрессирования алкогольного фиброза печени малоэффективно. В частности, не было обнаружено существенных различий между группой больных с алкогольной болезнью печени, принимавших полиенилфосфатидилхолин, и группой плацебо. К окончанию периода наблю-

дения выраженность фиброза печени у пациентов в обеих группах оказалась сходной<sup>29</sup>. Через 2 года после начала терапии в группе плацебо прогрессирование фиброза было отмечено у 20,0% пациентов, а в группе терапии полиенилфосфатидилхолином – у 22,8% пациентов. Авторами был сделан вывод, что лечение полиенилфосфатидилхолином на протяжении двух лет не влияет на прогрессирование алкогольного фиброза печени<sup>29</sup>. Тем не менее, к примеру, затраты на приобретение препарата Эссенциале в России только в 2011 г. превысили 4 млрд рублей. Компания – производитель Эссенциале называет его региональным брендом, поскольку применяется этот препарат только в России и Китае и не используется в США и странах ЕС.

Сходная картина наблюдается при применении в качестве гепатопротекторов препаратов на основе расторопши. В 2008 г. R. Saller и соавт. была опубликована обновленная версия метаанализа 2001 г. клинического опыта использования Силимарина. Результаты метаанализа указывали на некоторое снижение смертности, связанной с болезнями печени, при применении Силимарина по сравнению с плацебо, хотя различия в общей смертности пациентов с ЦП, получавших Силимарин и плацебо, были статистически не значимыми<sup>30</sup>. Вызывает опасения тенденция добавлять в гепатопротективные препараты на основе экстракта сои витамины группы В и витамин

При алкогольной болезни печени (особенно если у пациента уже наблюдаются признаки фиброза) прием Гептрала должен быть постоянным, а не курсовым. Длительность терапии определяется врачом.

РР (никотинамид) – эти вещества должны с осторожностью применяться у пациентов с нарушенной функцией печени, а во многих случаях они противопоказаны. Так, В<sub>1</sub> (тиамин) противопоказан лицам с аллергическими заболеваниями и лекарственной непереносимостью, а длительное применение высоких доз никотиновой кислоты может привести к развитию жировой дистрофии печени. Витамины группы В при тяжелых болезнях печени могут ухудшить прогноз заболевания<sup>31</sup>.

Для лечения ЦП используются препараты на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Согласно инструкции по применению оригинального препарата и большинства дженериков, УДХК показана в трех случаях:

- с целью растворения мелких и средних холестериновых камней желчного пузыря;
- при билиарном рефлюкс-гастрите;
- первичном билиарном ЦП в отсутствие признаков декомпенсации (симптоматическая терапия).

Завершая доклад, профессор С.В. Плюснин отметил, что самый лучший гепатопротектор (защитник) – это врач, который:

- знает, что единственным лекарственным гепатопротектором является адеметионин (Гептрал);
- убежден в том, что полезных доз алкоголя не существует;
- рекомендует своим пациентам вакцинацию против гепатита В.

<sup>30</sup> Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin // Forsch. Komplementmed. 2008. Vol. 15. № 1. P. 9–20.

<sup>31</sup> Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1986. 576 с.



## V Всероссийская конференция «Профилактика и реабилитация заболеваний органов пищеварения»

гастроэнтерология

### S-адemetионин (Гептрал) в лечении больных хроническим гепатитом С, не ответивших на стандартную противовирусную терапию

В начале выступления профессор В.Д. ПАСЕЧНИКОВ (заведующий кафедрой терапии факультета последипломного и дополнительного образования Ставропольской государственной медицинской академии, д.м.н.) коснулся вопроса эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. Существуют критерии ответа на противовирусную терапию, основанные на определении циркуляции вируса (РНК вируса С) в крови с помощью высокочувствительного метода – полимеразной цепной реакции (ПЦР). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) характеризуется отсутствием РНК вируса гепатита С через 24 недели после завершения противовирусной терапии; о быстром вирусологическом ответе (БВО) говорят в случае, если через 4 недели лечения в крови пациента РНК вируса гепатита С ниже уровня чувствительности (возможности определения) данного анализатора, используемого для обнаружения вируса. Ранний вирусологический ответ (РВО) на проведение терапии может быть частичным (снижение уровня РНК от исходного значения на  $2 \log_{10}$  или более через 12 недель лечения) или полным (отсутствие вирусной РНК в крови через 12 недель лечения при постановке ПЦР). Замедленный вирусологический ответ (ЗВО) на терапию характеризуется отсутствием РНК вируса С при проведении ПЦР на 24-й неделе лечения после достижения частичного РВО. И наконец, учитывается еще один показатель – ответ в конце лечения, который в случае успеха характеризуется отсутствием РНК вируса у пациентов по окончании полного курса терапии. В каком

случае принято говорить о неэффективности противовирусной терапии? Отсутствие ответа характеризуется непрерывной виремией без наступления РВО или ЗВО (определение циркуляции вируса в крови при проведении ПЦР). Неэффективность терапии также проявляется вирусологическим прорывом – возвратом или возрастанием уровня виремии во время лечения после того, как был достигнут РВО или ЗВО. Другой вариант неудачной терапии – развитие рецидива после завершения лечения при достигнутом вирусологическом ответе во время и после окончания терапии. Частота достижения УВО зависит от ряда факторов, в том числе от генотипа вируса, количества циркулирующего вируса (вирусной нагрузки) и др. (рис. 4)<sup>32</sup>. Пропорция пациентов, не отвечающих на лечение, предположительно, будет уменьшаться по мере распространения тройной терапии гепатита С, включающей новые препараты – ингибиторы протеазы вируса гепатита С. Однако широкое применение таких схем терапии ограничено высокой стоимостью инновационных лекарственных средств. Наблюдающийся в ряде случаев механизм самопроизвольного излечения больных гепатитом С является результатом сложнейшего взаимодействия между белками вируса и клетками организма-хозяина, в частности гепатоцитами. Так, сегодня считается доказанным, что пораженный вирусом гепатоцит на ранних стадиях заболевания способен продуцировать сигнальные молекулы, активирующие противовирусную защиту соседних клеток. С другой стороны, вирус гепатита С

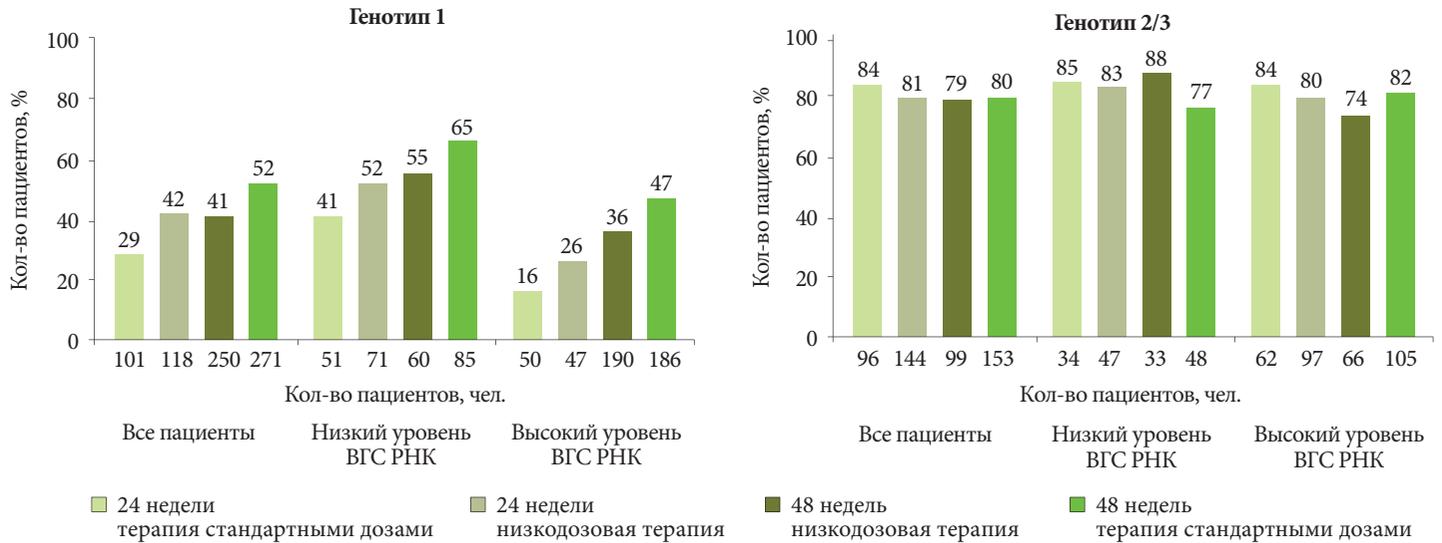


Профессор В.Д. Пасечников

с первых моментов внедрения в клетку-мишень пытается заблокировать сигнальные пути, ведущие к активации механизмов иммунитета. Механизмы иммуносупрессии, используемые вирусом, настолько совершенны, что под их воздействием клетка-мишень становится невосприимчива к интерферону. Реализуется данный механизм, в частности, за счет расщепления полипротеина вируса на целый ряд белков, вмешивающихся в работу различных, в том числе защитных, систем клетки хозяина. Пораженная вирусом клетка теряет чувствительность к инсулину, кроме того, в ней развивается ожирение, никак не связанное с наличием ожирения на уровне макроорганизма: из-за вируса нарушается процесс утилизации жирных кислот, поступающих в гепатоцит. Многообразие механизмов, посредством которых вирус гепатита С защищается и ускользает от иммунного контроля, существенно затрудняет как элиминацию вируса из организма, так и поддержание нормального функционирования пораженных органов, в первую очередь печени. Даже назначение экзогенного интерферона, как известно, не всегда оказывается оптимальным решением проблемы. Однако имеются данные исследований, в которых было убедительно

<sup>32</sup> Hadziyannis S.J., Sette H. Jr., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcellin P., Ramadori G., Bodenheimer H. Jr., Bernstein D., Rizzetto M., Zeuzem S., Pockros P.J., Lin A., Ackrill A.M. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 140. № 5. P. 346–355.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»



Уровень устойчивого вирусологического ответа зависит от продолжительности терапии при различных генотипах и базисной концентрации РНК вируса

Рис. 4. Зависимость уровня устойчивого вирусологического ответа от продолжительности терапии при различных генотипах и базисной концентрации РНК вируса\*

\* Адаптировано по [32].

тельно продемонстрировано, что одновременное назначение адеметионина и противовирусной терапии увеличивает эффективность последней<sup>8</sup>. Происходит это за счет способности адеметионина восстанавливать активность ISG-белка, который, в свою очередь, запускает индукцию генов, отвечающих за продукцию интерферона, и способствует восстановлению интерфероновых рецепторов. Профессор В.Д. Пасечников подчеркнул, что адеметионин нельзя считать противовирусным препаратом: он не способствует элиминации вируса и не обеспечивает достижения УВО. Однако восстановление продукции

собственного интерферона и благотворное влияние на чувствительность клеток к эндо- и экзогенному интерферону позволяют говорить о целесообразности применения адеметионина в терапии гепатита С. Данное наблюдение делает целесообразным назначение повторного курса противовирусной терапии (но уже с добавлением адеметионина) пациентам, не достигшим УВО после первой попытки лечения. Еще одним важным свойством адеметионина, которое может быть применено для лечения больных гепатитом С, является способность данного вещества замедлять развитие фиброза за счет ингибирования

активации звездчатых клеток. Эффективность Гептрала, препарата на основе адеметионина, в плане уменьшения выраженности фиброза печени была подтверждена работами японских специалистов<sup>33</sup>. По данным отечественного исследования, посвященного использованию Гептрала в терапии гепатита С (эта работа была проведена под руководством А.О. Буеверова), было показано, что на фоне применения адеметионина у пациентов с циррозом печени алкогольной и алкогольно-вирусной этиологии уже на 10–12-е сутки лечения достоверно снижаются уровни маркеров холестатического синдрома.

**Заключение**

Нарушения в работе печени, являющейся одним из жизненно важных органов, могут сказаться на самых разных аспектах работы организма человека, в том числе не имеющих непосред-

ственного отношения к пищеварению. Алкогольная интоксикация, вирусные инфекции, полипрагмазия – вот далеко не полный список повреждающих факторов, оказывающих негативное влияние на пе-

чень. Своевременное применение гепатопротективных препаратов с доказанной эффективностью, таких как Гептрал, позволяет минимизировать ущерб для печени и нормализовать ее состояние, а в некоторых случаях – добиться регресса уже начавшегося процесса перестройки печени. ☉

<sup>33</sup> Matsui H., Kawada N. Effect of S-adenosyl-L-methionine on the activation, proliferation and contraction of hepatic stellate cells // Eur. J. Pharmacol. 2005. Vol. 509. № 1. P. 31–36.