



Г.Д. Фадеєнко, В.М. Чернова

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України»,
Харків

«Гептрал» у лікуванні внутрішньопечінкового холестазу при хронічних захворюваннях печінки

Ключові слова

Внутрішньопечінковий холестааз, «Гептрал», дифузні захворювання печінки.

Сучасна комплексна терапія хронічних захворювань печінки передбачає два основних напрями: етіологічна терапія лікарськими засобами, які впливають на етіологічний чинник захворювання, і патогенетична терапія медикаментозними препаратами, котрі впливають на структуру гепатоцитів, поліпшують їхню функціональну активність. Дія гепатопротекторів спрямована на відновлення гомеостазу в печінці, стійкості до патогенетичних чинників, нормалізацію функціональної активності печінки та стимуляцію в ній процесів регенерації. Досить часто в клінічній картині хронічних захворювань печінки провідним симптомом є синдром внутрішньопечінкового холестазу [1, 2].

Внутрішньопечінковий холестааз залежно від рівня uszkodження класифікують на внутрішньочастковий та міжчастковий. Внутрішньочастковий холестааз розвивається внаслідок недостатньої секреції жовчі клітинами печінки та жовчними каналцями як результат uszkodження клітинних органел. Міжчастковий холестааз пов'язаний з деструкцією та скороченням кількості малих міжчасткових проток — дуктул, дукт. Деструкція та зникнення міжчасткових і септальних жовчних протоків характерні для таких хронічних холестатичних захворювань печінки, як первинний біліарний цироз, автоімунна холангіопатія. При цих захворюваннях жовчні протоки є центральною мішенню для розвитку автоімунно-запалення [6].

Жовчоутворення — це осмотично активний процес, в результаті якого відбувається транспорт жовчних солей та інших компонентів жовчі

в жовчні каналці за градієнтом концентрації. Спочатку з крові захоплюються та переміщуються до гепатоцитів жовчні кислоти, білірубін, холестерин та інші компоненти, потім відбувається метаболізм, синтез нових компонентів жовчі, транспорт їх у цитоплазмі гепатоцитів і секреція в жовчні каналці. Ці процеси відбуваються за допомогою транспортних систем, розташованих на біліарній, сінусоїдальній та каналцевої поверхнях гепатоциту. Базолатеральна поверхня плазматичної мембрани містить Na^+/K^+ -АТФазу, підтримує градієнт іонів поза клітиною і всередині клітини. Крім того, Na^+/K^+ -АТФаза разом з K^+ -каналом бере участь у створенні трансмембранного потенціалу, який становить близько 35 мВ. Цей електрохімічний потенціал використовується клітиною для підтримки іонного складу і рН, а також Na -незалежного захоплення жовчних кислот. Перших два етапи жовчоутворення відбуваються за активної участі протеїнів-переносників, зокрема натрійзалежного білка, який бере активну участь у захопленні жовчних кислот, білірубину; білка, який транспортує іони Na і жовчні кислоти та забезпечує доставку в гепатоцит кон'югованих з таурином жовчних кислот, а також $\text{Na}-\text{HCO}_3$ -іонообмінники, які підтримують нормальний рівень рН у гепатоцитах. У процесі метаболізму і транспорту жовчі всередині гепатоцитів бере участь ендоплазматичний ретикулум і апарат Гольджі. Важливе значення має також трансцитозольний везикулярний транспорт жовчних кислот, білірубину.

Активний транспорт розчинених компонентів крізь каналікулярну мембрану відбувається за

допомогою АТФ-залежних насосів, до складу яких входять протеїни. Генетично зумовлена відсутність тих чи тих транспортних протеїнів пояснює зниження функції каналців з розвитком прогресуючого системного внутрішньопечінкового холестазау.

У патогенезі внутрішньопечінкового холестазау важливу роль відіграють порушення функцій базолатеральної, сінусоїдальної і каналікулярної мембран. Склад та рідкість плазматичних мембран гепатоцитів впливає на активність ферментів і рецепторів. Мембранна рідкість визначається співвідношенням вмісту фосфоліпідів та холестерину. Зниження мембранної рідкості зазвичай пов'язане з підвищенням вмісту холестерину, що має місце при медикаментозному холестазі (естрогени, анаболічні стероїди). Більшість холестатичних захворювань печінки пов'язані з глибоким ушкодженням цитоскелета гепатоцитів, у тому числі зі знищенням мікротрубоччастих структур, зменшенням кількості філаментів та порушенням структур мікрофіламентів у периканалікулярній ділянці гепатоцитів. Ці зміни цитоскелета гепатоцитів призводять до зникнення мікворосинок на апікальній поверхні гепатоцитів, зниження скоротливості каналікулярної мембрани, а також можуть бути причиною зміни міжклітинних щільних контактів і зворотного току жовчі до синусоїдів.

При холестазі надлишкова концентрація компонентів жовчі спричиняє низку печінкових і системних уражень. Провідну роль відіграє детергентна дія як токсичних, так і нормальних жовчних кислот. Останні спричиняють ушкодження клітинних мембран, у тому числі і мітохондріальних, блокаду синтезу АТФ, накопичення цитозольного кальцію, активацію інтрацелюлярних гідролаз і некроз гепатоцитів. Жовчні кислоти інгібують регенерацію гепатоцитів, активізують фіброгенез, індукують експресію антигенів класу 1 головного комплексу гістосумісності, спричиняють розвиток аутоімунних ушкоджень.

Позапечінкові вияви токсичного ефекту жовчних кислот зумовлені інкорпорацією останніх у клітинні мембрани, підвищенням концентрації цитозольного кальцію, посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів із накопиченням у клітинах надлишкової кількості агресивних перекисів. Найбільш відомими системними виявами, пов'язаними з високою сироватковою концентрацією жовчних кислот, є гемоліз еритроцитів, дегрануляція клітин, порушення функцій лімфоцитів, формування гіперкінетичного типу кровообігу, особливо у хворих на пізніх стадіях захворювання.

Акумуляція холестерину в гепатоцитах і сироватці крові призводить до інгібування процесів трансметилування мембранних фосфоліпідів, зниження активності Na^+/K^+ -АТФази та інших білків-переносників, інкорпорації холестерину в клітинні мембрани, що різко знижує їхню рідкість. Крім печінкових, порушуються функції мембран клітин нирок, еритроцитів, тромбоцитів та інших органів, що спричинює розвиток системних уражень при холестазі.

Надлишковий вміст білірубину в гепатоцитах знижує споживання кисню в мітохондріях, роз'єднує окисне фосфорилування, що призводить до дегенерації печінкових клітин. Накопичення в гепатоцитах та інших клітинах важких металів, зокрема міді, посилює і підтримує на високому рівні пероксидацію ліпідів, яка спричиняє цитотоксичний ефект.

Порушення виведення з жовчю цитокінів, особливо фактора некрозу пухлини і інтерлейкіну-1, зумовлює зміни жирового обміну з розвитком гіпертригліцеридемії і зниження активності ліпопротеїнової ліпази. Відбувається також зменшення синтезу простагландинів, підвищення вмісту в клітинах вільних радикалів.

В імунологічному статусі пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки та холестатичним синдромом спостерігається зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів, а також Т-лімфоцитів-супресорів, підвищується рівень імунних комплексів, що циркулюють.

S-адеметіонін — це біологічно активна речовина, яка присутня в усіх тканинах організму, в найвищій концентрації — у печінці. S-аденозил-L-метіонін бере участь у трьох важливих метаболічних процесах в організмі людини: трансметилуванні, транссульфуруванні та амінопропіліруванні. В цих реакціях він виступає або як донор метильної групи, або як індуктор ферментів. Результати різноспрямованої дії S-аденозил-L-метіоніну на метаболізм стали підставою для його застосування в гепатології з метою профілактики і лікування внутрішньопечінкового холестазау, захисту печінки від гепатотоксичних речовин, алкоголю, наркотиків, медикаментозних засобів, інфекційних агентів.

Крім того, було звернуто увагу на те, що адеметіонін є головним джерелом метильних груп у головному мозку. Він бере участь у реакціях синтезу біологічних поліамінів, які відіграють важливу роль у передачі нейрогуморальних сигналів і регенерації нервів. У головному мозку адеметіонін також виявляє антитоксичну активність. Важливо підкреслити, що метаболізм екзогенного адеметіоніну, який входить до складу препара-

ту «Гептрал», відбувається тим же шляхом, що і в ендогенного адеметіоніну. Це доведено численними експериментальними та клінічними дослідженнями. Ці ефекти адеметіоніну лежать в основі виключної антидепресивної активності адеметіоніну, яка відома вже понад 25 років.

Адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін, «Гептрал») — це єдиний сучасний безпечний препарат, який поліпшує метаболізм печінкових клітин з антидепресивною активністю. Про це свідчать результати відкритого контрольованого дослідження, проведеного більше ніж у 40 медичних центрах на 640 хворих з внутрішньопечінковим холестазом (309 хворих з цирозом печінки, 190 — з хронічним вірусним гепатитом, 16 — з первинним біліарним цирозом, 14 — з первинним склерозуючим холангітом), вивчали ефективність аденозилметіоніну, який призначали за однією з двох схем: по 500 мг щоденно внутрішньом'язово або по 800 мг/добу внутрішньовенно протягом 15 діб.

Уже на 7-й день лікування дослідники отримали позитивний клініко-біохімічний ефект. Так, активність лужної фосфатази знизилась у 39 % пацієнтів, які отримували препарат внутрішньом'язово, і у 43 % хворих, яким препарат застосовувався внутрішньовенно, наприкінці курсу лікування — відповідно у 61 і 62 % хворих. Шкіряний свербіж зменшився або зник зовсім у 74 % пацієнтів з внутрішньом'язовим введенням препарату і у 69 % — з внутрішньовенним шляхом введення «Гептралу». Зниження або повне зникнення втоми у хворих на хронічні захворювання печінки мало місце відповідно у 72 і 69 % хворих. Отримані результати свідчать про ефективність короткострокового лікування аденозилметіоніном хворих з внутрішньопечінковим холестазом на тлі хронічних захворювань печінки, причому обидві схеми мали досить ефективну відповідну реакцію [11].

N. Roncaglia та співавт. у контрольованому рандомізованому дослідженні порівняння ефективності урсодезоксихолевої кислоти та адеметіоніну у 46 хворих з холестазом вагітних дійшли висновку, що обидва препарати мають однакову ефективність щодо зникнення шкіряного свербіжу.

С.Д. Подимова і співавт. застосовували адеметіонін для лікування хворих на хронічні захворювання печінки з синдромом внутрішньопечінкового холестазу (23 хворих на цироз печінки, 9 — на хронічний вірусний гепатит). Етіологічні чинники цирозу: вірусний гепатит С — у 3 хворих, алкогольний — у 2, змішаний — у 2, первинний біліарний — у 16. Раніше для лікування внутрішньопечінкового холестазу усі 16 хво-

рих на первинний біліарний цироз отримували лікування різними препаратами: фенобарбіталом, преднізолоном, вазозаном. До початку лікування «Гептралом» позитивний клінічний ефект у цих хворих не спостерігався. Критеріями включення в дослідження були: підвищення рівня білірубіну та активності лужної фосфатази вдвічі і більше порівняно з нормою. Курс лікування становив 16 внутрішньовенних інфузій «Гептралу» в дозі 800 мг/добу і 16 діб перорального застосування препарату по 1600 мг/добу.

При аналізі результатів дослідники виявили чіткий позитивний ефект адеметіоніну на інтенсивність астеничного синдрому, який наприкінці лікування зник у 54 % хворих і зменшився у решти. Шкіряний свербіж повністю зник у 22 % хворих і зменшився за інтенсивністю у 31 %. Дослідники відзначили, що через 2–3 тиж по закінченні лікування «Гептралом» спостерігалось зменшення цього симптому ще у 15 % хворих. Жовтяниця повністю зникла у 15 % хворих, зменшилась — у 85 %.

Вплив «Гептралу» на біохімічні показники виявився зниженням рівня білірубіну, активності лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази. Так, рівень загального білірубіну у хворих знизився в 1,3 разу, прямого — в 1,5 разу. Найбільше зниження припадало на фазу внутрішньовенного введення препарату. Наприкінці курсу лікування спостерігали зниження основних показників холестазу — гамма-глутамілтранспептидази і лужної фосфатази відповідно в 1,5 і 1,4 разу. Найбільше зниження активності ферментів холестазу дослідники спостерігали тоді, коли хворі приймали «Гептрал» перорально [5].

Цікаві результати отримали T. Di Petti та співавт. при проведенні відкритого мультицентрового дослідження впливу адеметіоніну на якість життя у 371 хворого на хронічний гепатит і компенсований цироз печінки після 2 тиж внутрішньом'язового введення «Гептралу» та 6-тижневого перорального прийому. Результати засвідчили, що застосування адеметіоніну сприяло поліпшенню клінічних і біохімічних показників, а також параметрів якості життя хворих на хронічні захворювання печінки. Вже перший курс терапії адеметіоніном статистично вірогідно поліпшував показники якості життя. Наступні курси лікування «Гептралом» асоціювалися з підвищенням частки хворих з поліпшеним сприйняттям якості життя. Негативні ефекти при застосуванні адеметіоніну дослідники або не спостерігали, або вони були незначними [10].

При алкогольному ушкодженні печінки має місце порушення метаболізму метіоніну, а саме підвищення рівня метіоніну в сироватці крові

(при цирозі печінки) і зниження кліренсу метіоніну після орального застосування препарату «Гептрал». Аналогічні зміни метаболізму отримані в експериментальних дослідженнях при ушкодженні печінки, спричиненому етанолом або чотирихлористим вуглеводнем. Ключовим моментом для розуміння порушень обміну метіоніну стало визначення у хворих на цироз печінки зниження активності ферменту метил-аденозилтрансферази на 50 % порівняно з контрольною групою. Ці факти були підтверджені на багатьох експериментальних моделях алкогольного і токсичного ушкодження печінки у мишей та бабуїнів. Згідно з сучасним поглядом адеметіонін сприймають не лише як продукт метаболізму метіоніну, а й як клітинний чинник, або перемикач, який регулює важливі печінкові функції, такі як регенерація, диференціювання, чутливість до ушкодження [14].

Установлено, що адеметіонін і залежні від нього метаболіти, такі як фосфатидилхолін, мають протективний ефект в експериментальних моделях ушкодження печінки та у хворих на цироз печінки.

Експериментальні і клінічні дослідження показали, що парентеральне та orale застосування адеметіоніну можуть збільшувати концентрацію глутатіону в печінковій тканині. Препарат відновлює порушений транспорт глутатіону з цитозоля крізь мітохондріальну мембрану. В експериментальних моделях ушкодження печінки і в моноцитах крові хворих на алкогольний цироз С.Д. McClain та співавт. показали, що адеметіонін знижує продукцію прозапальних цитокінів і фактора некрозу пухлини β .

Для оцінки ефективності лікування адеметіоніном (1,2 г/добу) у 123 хворих на алкогольний цироз печінки було проведено дослідження Mato. Це подвійне сліпе рандомізоване плацебоконтрольоване мультицентрове дослідження тривало 24 міс. У 84 % хворих отримано гістологічне підтвердження діагнозу, 75 хворих за тяжкістю цирозу були віднесені до класу А за класифікацією Чайлда-П'ю, 40 — до класу В і 8 — до класу С.

Ефективність лікування оцінювали на підставі показників виживаності та проведення пересадки печінки за період менше ніж 2 роки. Загальна смертність становила наприкінці дослідження 16 % у групі прийому адеметіоніну і 30 % — у групі плацебо, хоча різниця була статистично невірогідною. При виключенні з групи прийому адеметіоніну хворих з прогресуючим цирозом печінки (клас С) показник загальна смертність/пересадка печінки підвищився в групі плацебо порівняно з хворими, які приймали адеметіонін

($p = 0,046$). Ці результати підтверджують, що тривале застосування адеметіоніну може поліпшити виживання або подовжити строки до пересадки печінки у хворих з алкогольним цирозом, особливо в стадії компенсації і субкомпенсації.

Крім того, було показано, що лікування адеметіоніном безпечно, бо такі побічні ефекти, як нудота, відрижка, діарея, безсоння, хоча і спостерігались, але з частотою, порівнянною з такою групи плацебо.

Таким чином, застосування адеметіоніну у хворих на алкогольну хворобу печінки зменшує ушкодження за рахунок запобігання зниженню рівня ендогенного адеметіоніну і глутатіону. Доцільним є призначення адеметіоніну хворим з компенсованим та субкомпенсованим цирозом та більш легкими формами алкогольної хвороби печінки. Лікування має бути тривалим — від кількох місяців до року і більше, це поліпшує життєвий прогноз хворих на алкогольну хворобу печінки.

Адеметіонін, або сульфаденозил-L-метіонін, — це лікарська речовина з біохімічними ефектами, яка міститься в усіх тканинах і рідких середовищах організму. Бере участь як донор метильної групи у багатьох реакціях трансметиловання, як попередник біохімічних тілових сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А) — у реакціях транссульфування. Перенесення метильних груп (трансметиловання) адеметіоніну до біоречовин, таких як гормони, нейромедіатори, протеїни та фосфоліпіди, є важливим метаболічним процесом в організмі. Вміст адеметіоніну у дітей та підлітків є дуже високим, але у дорослих він поступово знижується й стає дуже низьким у людей літнього віку. У пацієнтів з депресивним синдромом вміст адеметіоніну у спинномозковій рідині є низьким. Експериментальні дані, отримані у тварин та людей, виявили, що адеметіонін здатен проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, спричиняючи підвищення рівня останнього у спинномозковій рідині. Високі концентрації адеметіоніну впливають на процеси трансметиловання, які є дуже важливими у мозковій тканині, завдяки впливу на метаболізм катехоламінів (адреналіну, норадреналіну), індоламінів (серотоніну, мелатоніну) та гістаміну. Лікування адеметіоніном підвищує обмін таких нейромедіаторів як серотонін та норадреналін.

Інша важлива фармакологічна дія адеметіоніну відбувається на рівні мембран нервових клітин, необхідний вміст води в яких залежить від метиловання фосфоліпідів. Якщо мембрана не містить достатньої кількості води, це спричинює зниження активності β -рецептора (такий самий процес відбувається при старінні організму).

Експериментальні дані свідчать, що лікування адеметіоніном відновлює метилювання фосфоліпідів і рецепторну функцію.

Аналіз літературних даних та метааналіз клінічних даних виявив, що адеметіонін є ефективним антидепресантом у хворих з різними депресивними станами (моно- та біполярними ендогеніями, невротичними, дистимічними розладами). Антидепресивна дія настає швидко та набуває максимального ефекту протягом перших 5–7 днів лікування без появи побічних ефектів, особливо антихолінергічного типу. Доведено, що адеметіонін при застосуванні у формі лікарського засобу піддається тим самим процесам метаболізму в організмі, що й ендогенна речовина (трансметилювання, транссульфурування, декарбоксилювання тощо).

Препарат «Гептрал» володіє такими клініко-біохімічними ефектами: стимулює регенерацію та проліферацію гепатоцитів, підвищує синтез метіоніну, цистеїну і глутатіону, швидко та ефективно інактивує токсини, реалізує детоксикаційний ефект. За участю препарату відбувається синтез нейромедіаторів, які підсилюють синаптичну передачу, таким чином реалізується антидепресивний ефект. Препарат швидко та ефективно гальмує розвиток печінкової енцефалопатії. «Гептрал» нормалізує функції мембран гепатоцитів і стимулює роботу внутрішньоклітинного транспорту, синтез фосфоліпідів та поліамінів. Препарат нормалізує моторику жовчовивідних шляхів.

Наш досвід застосування «Гептралу» у хворих на хронічні захворювання печінки з внутрішньопечінковим холестаазом ґрунтується на результатах лікування 46 хворих. Серед них цироз печінки виявлено у 29 осіб, хронічний вірусний гепатит — у 12, первинний біліарний цироз — у 5. Курс лікування становив 4 тиж: 2 тиж «Гептрал» призначали внутрішньовенно в дозі 800 мг/добу і 2 тиж — перорально в дозі 1200 мг/добу.

Виявлено позитивний клінічний та біохімічний ефект. Так, інтенсивність астеничного синдрому наприкінці лікування зменшилась у 62 % хворих. Шкірний свербіж повністю зник у 19 % хворих та зменшився за інтенсивністю — у 29 %. Біохімічні показники також мали позитивну динаміку. Так, рівень загального білірубіну знизився в цілому в 1,4 разу, лужної фосфатази — в 1,6 разу. Наприкінці курсу лікування «Гептралом» активність амінотрансфераз знизилася в цілому в 1,2 разу і у 48 % хворих досягла нормальних значень. На тлі застосування препарату у 48 % хворих вже на 5-ту добу спостерігали поліпшення настрою, у пацієнтів нормалізувалися сон та апетит. По завершенні курсу лікування 67 % хворих відзначили поліпшення якості життя.

Хронічні захворювання печінки нерідко супроводжуються різними депресивними станами, які можуть впливати на перебіг та прогноз основного захворювання. Депресія може як провокувати гастроентерологічне захворювання, так і бути реакцією на нього і при цьому не залежати від гастроентерологічної патології. У будь-якому випадку депресія посилює симптоматику, поглиблює перебіг захворювання та значно ускладнює його лікування. Це призводить до збільшення звернення хворих по медичну допомогу, погіршує перебіг захворювання, негативно впливає на клінічну картину, різко зменшує ефективність терапії.

При хронічній печінковій енцефалопатії часто виникають епізоди депресії, які змінюються епізодами гіпоманії і психоемоційного збудження. У хворих на хронічний вірусний гепатит може розвинути астеносиндром. У деяких дослідженнях зареєстровано підвищену частоту депресій після перенесеного гострого гепатиту, випадки суїциду на стадії одужання. У хворих на хронічні гепатити С та В ризик розвитку депресій підвищений, що пов'язано з поширенням наркологічної залежності та ефектами інтерферонотерапії, яка може спровокувати не лише депресію, а й психоневрологічні розлади.

Призначення антидепресантів часто призводить до небажаних ефектів, а саме: зниження апетиту, появи нудоти, діареї, закрепів. Іншим важливим побічним ефектом є зниження сексуальної функції. Застосування антидепресантів, таких як флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, спричиняє небажані ефекти: послаблення ерекції, порушення еякуляції, часткову або повну аноргазмію. Тому особливе місце серед гепатопротекторів посідає нейрометаболічний стимулятор з тімоаналептичною дією — адеметіонін. Метааналіз багатьох клінічних досліджень виявив, що препарат «Гептрал» має значну гепатопротективну дію, володіє детоксикаційними, антиоксидантними, антифіброзуючими та нейропротективними властивостями [3, 4]. Крім того, препарат застосовують при абстинентному синдромі. Так, призначення «Гептралу» хворим з опіоїдною наркоманією, яка супроводжується ураженням печінки, сприяє регресії клінічних виявів абстиненції, поліпшенню функціонального стану печінки. Антидепресивну активність адеметіоніну вивчають понад 20 років, однак, загальної концепції, яка б детально пояснила механізм антидепресивної дії цього препарату, досі не розроблено. Тому слід відносити адеметіонін до атипичних антидепресантів, а його нейрофармакологічну дію пов'язувати зі стимулюванням синтезу нейромедіаторів [7, 8].

Як свідчать результати 19 порівняльних клінічних досліджень, антидепресивна дія адеметіоніну («Гептрал») на 38–60 % вірогідно перевищує активність плацебо, інтенсивність його дії аналогічна антидепресивним ефектам стандартних три- і гетероциклічних антидепресантів (іміпраміну, дезіпраміну та ін.) за практично повної відсутності побічних ефектів. Антидепресивна активність препарату виявляється поступово, починаючи з 7-ї доби лікування і стабілізується протягом другого тижня лікування [9, 13].

Численні наукові дослідження виявили, що адеметіонін можна застосовувати для лікування депресії у хворих з патологією печінки. Огляд клінічної ефективності адеметіоніну для лікування депресії, остеоартриту та захворювань печінки, був виданий у 2002 р. Агентством з досліджень у галузі охорони здоров'я та якості життя (AHRQ). Цей звіт ґрунтувався на даних літератури про застосування адеметіоніну для лікування депресії, остеоартриту і захворювань печінки, опублікованих до 2000 р. Були оприлюднені результати 102 досліджень: 47 досліджень застосування адеметіоніну при депресії, 14 — при остеоартриті та 41 — при захворюваннях печінки. Результат метааналізу цих досліджень свідчить, що адеметіонін ефективніший, ніж плацебо, щодо зменшення симптомів депресії, болю при остеоартриті, свербіжу при холестази вагітних і внутрішньопечінковому холестази, зниження рівня білірубіну в сироватці крові при холестази вагітних і внутрішньопечінковому холестази. Застосування адеметіоніну еквівалентне стандартній терапії депресії та остеоартриту.

Досвід перорального і парентерального застосування адеметіоніну, накопичений протягом понад 20 років, засвідчив, що цей препарат ефективний у лікуванні внутрішньопечінкового холестазу при захворюваннях печінки, холестази вагітних та інших хронічних захворюваннях печінки. Понад 2700 пацієнтів з внутрішньопечінковим холестазом та/або хронічними захворюваннями печінки брали участь у клінічних дослідженнях адеметіоніну, 1983 з них були проліковані цим препаратом. У більшості досліджень адеметіонін порівнювали з плацебо через майже повну відсутність альтернативної терапії. Майже в 90 % випадків холестатичний компонент був пов'язаний з хронічними захворюваннями печінки. Решта пацієнтів страждали на алкогольне ураження печінки, гострий і хронічний гепатит або внутрішньопечінковий холестаз вагітних. Параметри ефективності, які використовували в клінічних дослідженнях, включали основні суб'єктивні симптоми холестазу (свербіж, жовтяниця, втома, відновлення

задовільного самопочуття), біохімічні маркери холестазу і пошкодження печінки, такі як загальний і кон'югований білірубін, лужна фосфатаза, жовчні солі, трансамінази, гамма-глутамілтрансфераза. Внутрішньовенне, внутрішньом'язове або пероральне застосування адеметіоніну зменшувало вияви внутрішньопечінкового холестазу при хронічних захворюваннях печінки, холестази вагітних та алкогольному цирозі. Ефективність внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення адеметіоніну помітна через 1–2 тиж терапії, тоді як призначати адеметіонін перорально доцільно для підтримувальної терапії.

В одному тривалому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 123 чоловіків і жінок з алкогольним цирозом печінки виявлено, що застосування адеметіоніну в дозі 1200 мг/добу протягом 2 років може поліпшувати виживаність і подовжувати період до трансплантації печінки ефективніше, ніж плацебо. В цілому смертність або необхідність трансплантації печінки в кінці дослідження зменшилися з 30 % у групі плацебо до 16 % у групі адеметіоніну, хоча різниця була статистично незначущою. Тривале застосування адеметіоніну зменшує смертність або необхідність трансплантації печінки, особливо у хворих з менш вираженим захворюванням печінки.

Адеметіонін для лікування депресії призначають перорально або парентерально. Результати кількох оглядових статей щодо ефективності адеметіоніну в лікуванні депресивних порушень і метааналізу клінічних досліджень свідчать, що адеметіонін у дозі 200–1600 мг/добу володіє вираженою антидепресивною дією у пацієнтів з різними видами депресії (моно- і біполярними, ендогенними, невротичними, дистимічними порушеннями). Кілька подвійних сліпих досліджень виявили, що ефективність адеметіоніну в лікуванні депресивних порушень перевершує таку плацебо і є подібною до ефективності трициклічних антидепресантів. Антидепресивний ефект швидкий, виявляється протягом 5–7 діб лікування без побічних ефектів, зокрема антихолінергічних реакцій. Адеметіонін сумісний з іншими антидепресивними препаратами, зокрема трициклічними антидепресантами та інгібіторами моноаміноксидази [7].

Ефективність лікування адеметіоніном оцінено в 7 клінічних дослідженнях, які включали 264 жінки з внутрішньопечінковим холестазом вагітних, з них 156 отримували адеметіонін, 21 — плацебо, 60 — урсодезоксихолеву кислоту (група контролю) та 27 — адеметіонін з урсодезоксихолевою кислотою. Застосування адеметіоніну (внут-

рішнєвенно, внутрішньом'язово або перорально) було ефективним у лікуванні внутрішньопечінкового холестаза вагітних зі зменшенням свербєжу та поліпшенням біохімічних параметрів.

Таким чином, клінічні дослідження адеметионіну та наш власний досвід свідчать про ефективність препарату «Гептрал» при хронічних захворюваннях печінки із синдромом внутрішньопечінкового холестаза. У більшості хворих спос-

терігається зниження інтенсивності шкіряного свербєжу та поліпшення біохімічних критеріїв внутрішньопечінкового холестаза, що пов'язано з антихолестатичним ефектом адеметионіну. На тлі лікування «Гептралом» має місце позитивна динаміка синдрому цитолізу. Ефективність препарату не знижується при проведенні повторних курсів лікування, при цьому спостерігається поліпшення більшості параметрів якості життя.

Список літератури

1. Коломоєц А.В., Усенко Л.В., Кобеляцький Ю.Ю., Мосенцев Н.Ф. Ефективність і безпека гептрала (адеметионіну) у больових с тяжєлым сепсисом на фонє острєх і хронічєских заболєваній печєни // Укр. журн. експєр. мєд.— 2008.— № 4.— С. 39—43.
2. Мубаракшина О.А. Гєпатопротєкторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования // Мєд. вєстн.— 2008.— № 34.
3. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротєкторов // Практик.— 2002.— № 3.
4. Передєрий В.Г., Чернявский В.В., Шипулин В.П. Сравнительная эффективность применения гепатопротєкторов при хронічєских диффузных заболєваніях печєни // Сучасна гастроєнтерол.— 2008.— № 3.— С. 81—83.
5. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больових хронічєскими диффузными заболєваніями печєни с синдромом внутріпечєночного холестаза // Клин. мєд.— 1998.— № 10.— С. 45—48.
6. Подымова С. Д. Внутріпечєночный холєстаз: патогєнез и лечение с современных позиций // Consillium Medicum, приложение № 2 (гастроєнтерология).— 2004.— С. 3—6.
7. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротєкторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровье Украины.— 2009.— № 6.— С. 7—10.
8. Харченко Н.В. Вирусный гепатит С: новое в лечении и профилактике осложнений // Здоровье Украины.— 2009.— № 6.— С. 4.
9. Burrows R.E., Clavisi O., Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy // Cochram Database Syst. Rev.— 2001.— 4.— CD000493.
10. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. A multicenter study // Gastroenterology Internationale.— 1999.— Vol. 12, N 2.— P. 62—68.
11. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease. A field trial // Curr. Ther. Res.— 1999.— Vol. 60, N 6.— P. 335—348.
12. 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.— 1992.— 4 (suppl. 4).— P. 101—108.
13. Galan A.I., Minoz M.E., Palomero J. et al. Role of S-adenosylmethionine on the hepatobiliary homeostasis of glutathione during cyclosporine a treatment // J. Physiol. Biochem.— 2000.— Vol. 56.— P. 189—200.
14. McClain C.J., Hill D.B., Song Z. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease // Alcohol.— 2002.— Vol. 27.— P. 185—192.

Г.Д. Фадеєнко, В.М. Чернова

«Гептрал» в лечении внутріпечєночного холестаза при хронічєских заболєваніях печєни

Освєщена современная концепция развития внутріпечєночного холестаза. Привєдєны результаты многоцентровых исследований по изучению препарата «Гептрал» у больових с хронічєскими заболєваніями печєни и синдромом холестаза.

G.D. Fadeenko, V.M. Chernova

Heptral in the treatment of intrahepatic cholestasis at the chronic liver diseases

The article elucidates the modern concept of the intrahepatic cholestasis development. The results of the multicenter trials of the Heptral in patients with chronic liver disease and cholestasis syndrome have been presented.

Контактна інформація

Фадеєнко Галина Дмитрівна, д. мєд. н., проф., заступник директора ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»
61039, м. Харків, вул. Постішева, 2а
Тєл. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 29 сєрпня 2011 р.