

КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТА АДЕМЕТИОНИНА «ГЕПТОР» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Скворцова Т.Э.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

В наши дни болезни печени и жизнь современного работоспособного члена общества, к сожалению, связаны довольно тесно. Гепатология сегодня борется с печально конкурирующими между собой алкогольными и вирусными заболеваниями печени. Именно они поражают наиболее дееспособную часть населения. По данным статистического управления Санкт-Петербурга, за 2000–2006 годы количество зарегистрированных больных с гепатобилиарной патологией увеличилось на 24%. Данная группа заболеваний занимает лидирующие позиции в структуре гастроэнтерологической патологии. Указанная закономерность представляется отнюдь не случайной, поскольку неизбежными остаются позиции основного этиологического фактора невирусных поражений печени — алкоголя.

Из всех продуктов, прямо или косвенно относящихся к продуктам питания (во всяком случае обладающих определенной собственной калорийностью), которые когда-либо употреблял человек, алкоголь наиболее часто приводит к развитию зависи-

мости. Алкоголизм относится к широко распространенным заболеваниям во многих странах. В России насчитывается более 10 млн больных алкоголизмом; в США каждая третья семья имеет в своем составе такого больного, более 200 тыс. смертей в год связано с алкоголизмом и его последствиями [1, 7]. Наиболее подвержена отрицательному воздействию алкоголя печень, поскольку в ней происходит метаболизм большей части этанола. Это послужило причиной выделения алкогольного повреждения печени в отдельную нозологическую форму — алкогольную болезнь печени (АБП) (рис. 1). Спектр морфологических изменений печени, связанных с длительным потреблением алкоголя, варьирует от простого скопления нейтрального жира в гепатоцитах до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [11]. Алкоголь относят к прямым гепатотоксичным агентам, и его опасные и безопасные дозы уже давно определены. Вместе с тем прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя не выявлено. Большинство исследователей

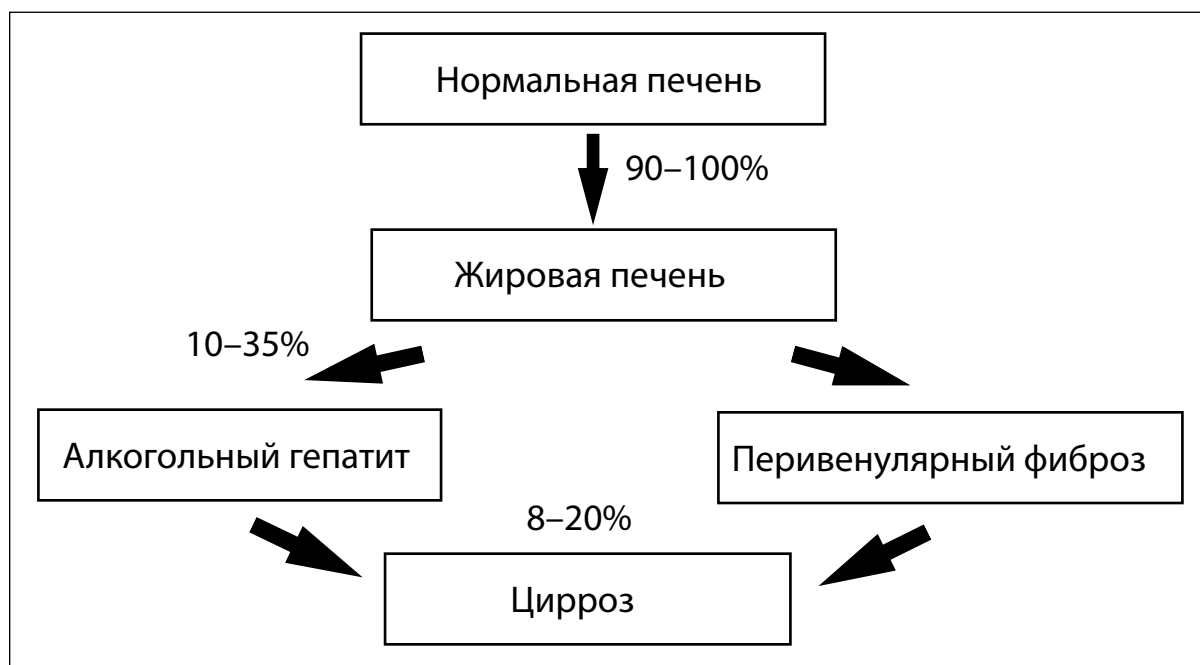


Рис. 1. Основные формы АБП

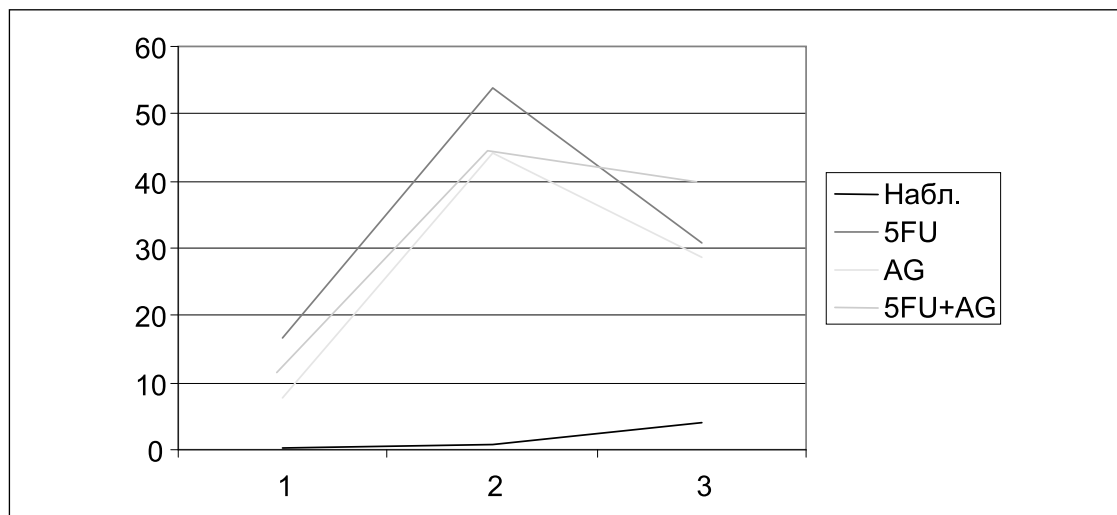


Рис. 2. Схема метаболизма этанола в печени

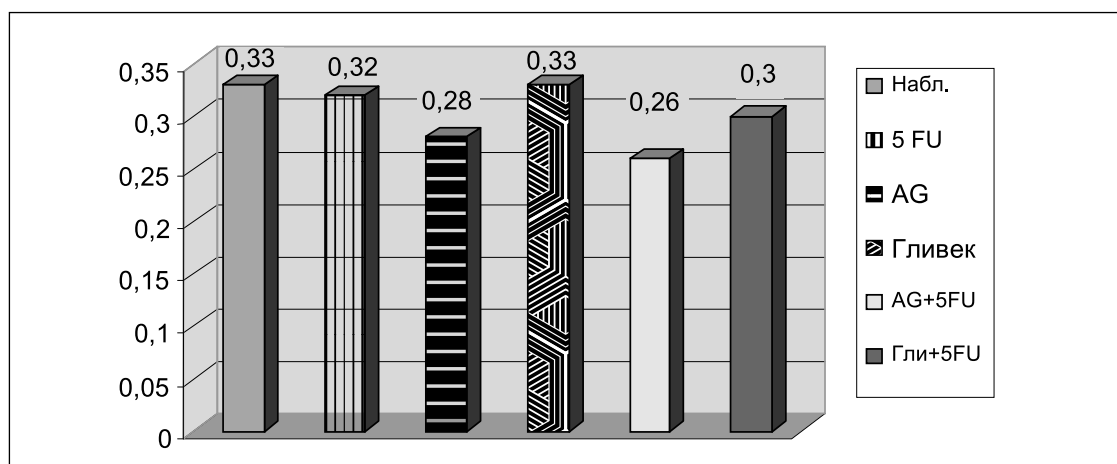


Рис. 3. Динамика жалоб у пациентов на фоне терапии «Гептор»

считают, что прием 40–80 г этанола в день на протяжении 10–12 лет вызывает риск развития АБП. Однако от тяжелых поражений печени — гепатита и цирроза — страдает менее 50% лиц, употребляющих алкоголь в опасных дозах. Это свидетельствует о том, что в патогенез алкогольной болезни, помимо прямого токсического эффекта этанола, вовлечены наследственные факторы и воздействие окружающей среды [1, 7].

Все чаще в клинической практике стали встречаться и неалкогольные метаболические изменения печени — ожирение, желчнокаменная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, выявляемый при ультразвуковом исследовании или морфологически (логично предположить, что у одного и того же субъекта могут выявляться одновременно как признаки жирового гепатоза, так и гепатита, следовательно, речь может идти лишь о преобладании дистрофических или воспалительных патоморфо-

логических изменений) [2, 6]. Независимо от превалирования этиологических факторов в основе развития воспалительно-некротических изменений печени лежат универсальные механизмы. Будучи высокореактогенными соединениями, свободные жирные кислоты являются субстратом перекисного окисления липидов, который сопровождается набуханием митохондрий, ломкостью лизосом, нарушением целостности клеточных мембран. Продукты ПОЛ стимулируют коллагенообразование, также опосредуют образование телец Мэллори (отложенный перекрестно связанных мономеров цитокератина). При отсутствии лечения в конечном итоге жировой гепатоз приводит к циррозу печени [1, 6, 7]. Следовательно, алкогольная болезнь печени остается актуальной проблемой современной медицины. Разумеется, в ее решении важнейшая роль отводится медико-социальным программам, направленным на устранение алкогольной зависимости, тогда как



понимание механизмов прогрессирования АБП необходимо практическим врачам-интернистам для проведения эффективной патогенетической терапии.

Таким образом, по-прежнему актуальным остается поиск эффективных фармакологических агентов, способных «оборвать» прогрессирующую цепочку трансформации менее тяжелых форм АБП в более тяжелые с серьезным прогнозом и течением. К таким средствам с заслуженной и проверенной клинической репутацией относится адеметионин. Адеметионин — активный серосодержащий метаболит, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени из метионина и аденозина и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, но больше всего его содержится в печени и мозге. Адеметионин участвует в метаболизме: реакциях трансметилирования, транссульфирования и аминопропилирования [13]. Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов (фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет значительную роль в синтезе желчи [3, 4]. Патогенные факторы, особенно этанол и гепатотоксические вещества, вызывают повреждение мембран гепатоцитов, приводя к нарушению внутриклеточного метаболизма и некрозу гепатоцитов [3]. Нарушение транссульфирования приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Его недостаток снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, постоянно образующихся вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных веществ [4, 5]. В детоксикации ряда метаболитов, в частности желчных кислот, также играют роль сульфаты — субстраты реакций сульфирования. Сульфаты желчных кислот защищают клеточную мембрану от солюбилизирующего действия высоких концентраций несulfированных желчных кислот, которые накапливаются при внутрипеченочном холестазае [5, 15].

Особое место адеметионин занимает в комплексе лечения алкогольных заболеваний печени. Это обусловлено тем, что механизм токсического действия ацетальдегида как продукта метаболизма этанола (рис. 3) тесно связан с метаболизмом адеметионина. Основным антиоксидантным соединением гепатоцитов является глутатион. Адеметионин может компенсировать дефицит активного глутатиона, снижая в то же время токсичность алкоголя. Все это позволяет предположить, что адеметионин должен быть обязательным компонентом не только лекарственной терапии больных с АБП [10, 12].

Кроме трансметилирования и транссульфирования, адеметионин участвует в третьем важном биохимическом процессе — аминопропилировании. Нарушения процесса адеметионинзависимого метилирования могут вызвать метаболические и структурные изменения, имеющие серьезные функцио-

нальные последствия для ЦНС. Полиамины путресцин, спермидин и спермин также представляют собой важные метаболиты для регенерации нервов [8, 13].

Адеметионин обладает антинейротоксической активностью. Цистеин, источником которого является адеметионин, — биологический предшественник таурина и глутатиона. Таурин прямо участвует как медиатор в некоторых процессах передачи сигнала в нервной системе, а глутатион играет ключевую роль в защите SH-групп белковых молекул, восстановлении перекиси водорода, окислении токсических метаболитов и др. [8, 9].

Целью данной работы явилась оценка эффективности нового препарата адеметионина «Гептор» в лечении больных с АБП (гепатоз, гепатит) и проявлениями метаболического синдрома (в частности, абдоминальной формой ожирения).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 20 больных (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 28 до 52 лет. У 30% пациентов имелось сочетание этиологических факторов развития жирового гепатоза: употребление алкогольных напитков в субтоксических дозах (3–5 раз в неделю по 100–120 г/сут этанола) и наличие избыточной массы тела. Использовалась методика определения ИМТ по Кетле. Установлено, что 25% пациентов имели нормальную массу тела, 45% больных имели повышенную массу тела, 30% пациентов страдали ожирением различной степени. У всех пациентов были изменения печени (жировой гепатоз, гепатомегалия), подтвержденные ультрасонографически. Больным проводилось комплексное обследование: стандартизированный опрос, биохимическое исследование крови, обзорное УЗИ органов брюшной полости (с изучением состояния паренхимы печени, формы и состояния стенок желчного пузыря, диаметра общего желчного протока, состояния поджелудочной железы), исследование качества жизни по опроснику SF-36 [17].

В качестве гепатопротективного препарата после проведения необходимого обследования больные получали препарат адеметионина «Гептор» по 400 мг (1 таблетке) 2 раза в сутки. Контрольные точки наблюдения были 0 и 3 недели терапии.

Достоверность средних различий определяли по варьированию при уровне достоверности 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У наблюдаемой группы пациентов в клинической симптоматике преобладали болевой, диспепсический и астенический синдромы. Динамика выраженности синдромов на фоне терапии представлена на рис. 3 и 4.

Как видно из представленных данных, у большинства больных до начала терапии имели место такие диспепсические расстройства как: тошнота — у 35% пациентов, горечь во рту — у 50% , вздутие живота в 70% случаев; а также жалобы психоастенического характера: слабость и недомогание в 70% случаев, снижение работоспособности — в 90% , нарушения сна — в 70%, 50% пациентов отмечали наличие болевого абдоминального синдрома с локализацией болей в правом подреберье, а у 30% больных регистрировались нарушения стула, чаще по типу преобладания запоров.

На фоне проводимой терапии самочувствие пациентов улучшалось. Имелась четкая положительная динамика проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов. Так, наличие болевого синдрома в правом подреберье к концу 3-й недели лечения отмечалось уже лишь 30% пациентов. Встречаемость тошноты и рвоты с 35% уменьшилась до 20%. Реже стала встречаться горечь во рту. У пациентов со склонностью к запорам стул стал более мягким и полностью регулярным.

На фоне проводимой терапии психоастенические проявления также значительно регрессировали (рис. 4). Уменьшились слабость, недомогание, повысилась работоспособность, снизилась частота диссомнических расстройств.

В процессе лечения препаратом «Гептор» побочных эффектов не зафиксировано. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата.

Динамика лабораторных показателей под влиянием терапии представлена в табл. 1.

Проведенная трехнедельная терапия препаратом «Гептор» оказала положительное влияние на биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие выраженность патобиохимических синдромов цитолиза и холестаза. На основании

представленных данных, в табл. 1 видно, что содержание АЛТ достоверно уменьшилось к концу терапии с $81,87 \pm 38,24$ до $60,55 \pm 21,80$ Е / л ($p < 0,01$), общего билирубина — с $19,79 \pm 7,71$ до $16,94 \pm 5,30$ ($p < 0,05$), а содержание ГГТП — с $100,23 \pm 63,46$ до $66,89 \pm 39,87$ ($p < 0,01$). Имела место четко очерченная тенденция к снижению содержания АСТ, щелочной фосфатазы и холестерина сыворотки крови.

Результаты динамики ультразвукографической картины на фоне терапии представлены в табл. 2. При обзорном УЗИ выявлен жировой гепатоз у 80% больных с различной степенью выраженности — I–III степень. На фоне лечения отмечалось улучшение структуры печени в группе наблюдения: при повторном исследовании жировой гепатоз выявлен также у 80% больных, но отмечалась тенденция к уменьшению степени его выраженности в сторону преобладания более легких форм (рис. 5).

Кроме того, отмечалась достоверная тенденция в сторону нормализации размеров печени по данным обзорного ультразвукового исследования. Основные изменения выражались в уменьшении жировой инфильтрации печени (табл. 3).

Анализ SF-36 качества жизни больных, получавших лечение препаратом «Гептор», показал, что до лечения у 100% пациентов отмечалось умеренное снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. Данные, представленные на рис. 6, убедительно демонстрируют улучшение показателей, характеризующих физический ком-

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения «Гептор»

	Норма	0 нед. (n = 20)	3 нед. (n = 20)
Общий белок, г / л	60,0—80,0	$73,57 \pm 3,67$	$74,16 \pm 4,15$
АЛТ, Ед / л	0—40,0	$81,87 \pm 38,24$	$60,55 \pm 21,80^{**}$
АСТ, Ед / л	0—37,0	$57,14 \pm 26,15$	$51,62 \pm 19,30$
Общий билирубин, моль / л	3,4—17,8	$19,79 \pm 7,71$	$16,94 \pm 5,30^{*}$
ГГТП, Ед / л	11,0—50,0	$100,23 \pm 63,46$	$66,89 \pm 39,87^{**}$
Щелочная фосфатаза, Ед / л	45,0—130,0	$127,92 \pm 42,54$	$101,96 \pm 16,61$
Общий холестерин, ммоль / л	3,6—6,48	$5,52 \pm 0,75$	$5,36 \pm 0,63$
Амилаза, Ед / л	До 110,0	$50,42 \pm 20,24$	$47,59 \pm 6,37$
Глюкоза, ммоль / л	4,2—6,1	$6,09 \pm 1,35$	$6,01 \pm 1,37$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.



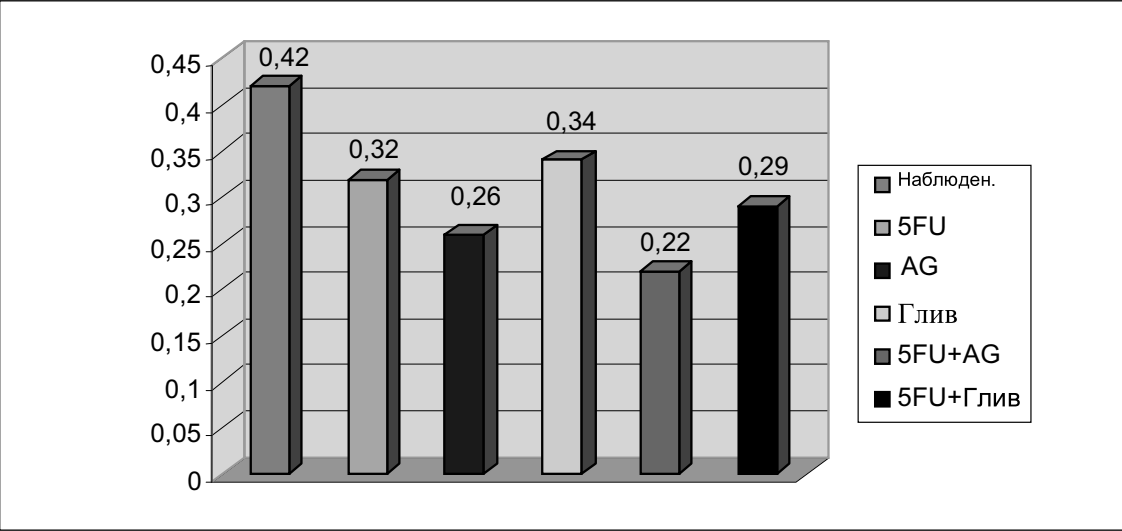


Рис. 4. Динамика психоастенических жалоб на фоне терапии «Гептор»

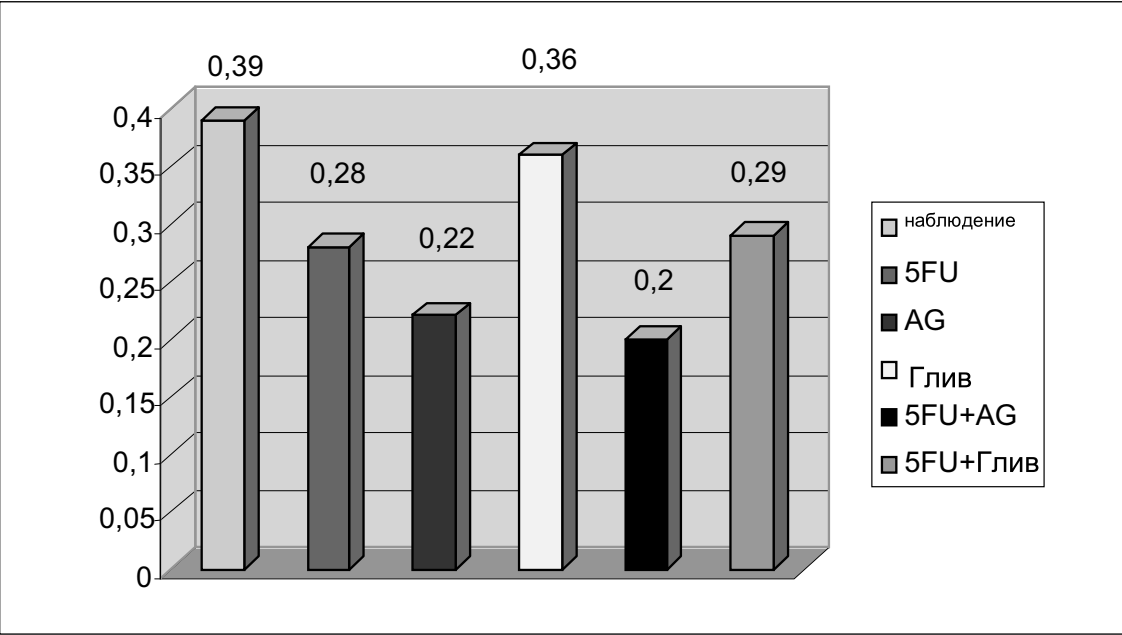


Рис. 5. Динамика ультразвукографических признаков жирового гепатоза на фоне лечения «Гептор»

Таблица 2

Динамика размеров печени на фоне терапии «Гептор»			
Размеры печени		n = 20	
		0 нед.	3 нед.
Левая доля	Толщина (мм)	73,15 ± 5,28	70,30 ± 5,86**
	Кранио-каудальный размер (мм)	102,60 ± 14,36	99,05 ± 12,36*
Правая доля (мм)		168,35 ± 15,99	162,75 ± 13,53**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

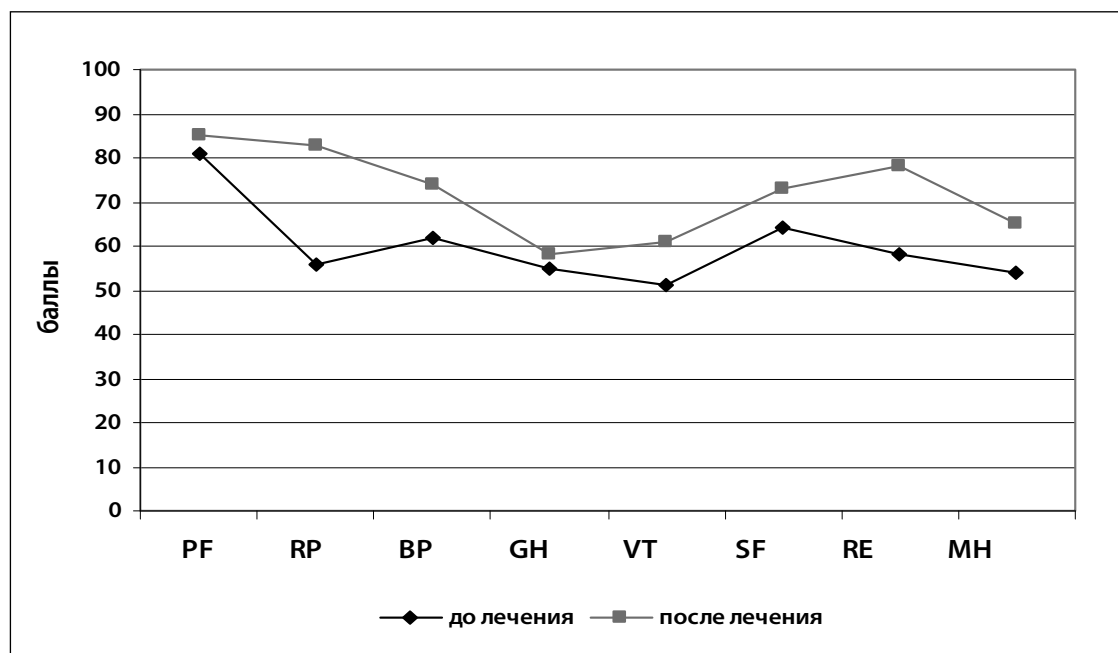


Рис. 6. Динамика показателей SF-36 качества жизни у пациентов на фоне лечения препаратом «Гептор», где PF — физическое функционирование; RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP — интенсивность боли; GH — общее состояние здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH — психическое здоровье

понт здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) и соответственно повышение уровня общего состояния здоровья (GH). Также отмечалось улучшение показателей по шкалам, характеризующих психологический компонент здоровья — повысились показатели жизненной активности, социального и ролевого функционирования, а также психического здоровья.

ВЫВОДЫ

Препарат «Гептор» положительно влияет на клиническую картину у пациентов с заболеваниями печени алкогольно-дисметаболической природы, уменьшая выраженность болевого, диспепсического и психоастенического синдромов и способствуя повышению показателей качества жизни больных. Положительная динамика биохимических показателей сыворотки крови после трехнедельного курса приема препарата свиде-

тельствует о его возможностях в снижении выраженности проявлений мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Недостижение полной нормализации большинства изученных в динамике показателей связано с коротким сроком лечения (всего 3 недели, тогда как, по данным литературы, курс терапии для максимально эффективной реализации гепатопротективных и положительных метаболических свойств препаратов подобного ряда должен составлять не менее 3 месяцев). Следовательно, на повестке дня стоит вопрос об увеличении сроков лечения и длительности проспективного наблюдения. Однако и результаты, полученные на небольшом контингенте больных, в рамках короткого курса лечения весьма обнадеживают и позволяют сделать главный вывод о том, что новый отечественный препарат адеметионина «Гептор» в силу своих изученных клинических возможностей *может* быть рекомендован для лечения больных с патологией печени алкогольно-дисметаболической природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкогольная болезнь печени (по материалам круглого стола) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. — 1993. Т. 1, № 2. С. 6–11.
2. Бацков, С.С. Клинико-инструментальная диагностика неопухолевых заболеваний гепатобилиарной системы / С.С. Бацков // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб, 1996. — 43 с.
3. Бугверов, А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А.О. Бугверов // Болезни органов пищевар. 2001. № 3 (1). С. 1618.
4. Бугверов, А.О. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты / А.О. Бугверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 16–20.
5. Яковенко, Э.П. Внутривеночный холестаз — от патогенеза к лечению / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, Н.А. Агафонова, // Практикующий врач. 1998. № 13. С. 20–23.
6. Григорьев, П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика / П.Я. Григорьев // Болезни органов пищеварения. 2002. Т. 4. № 1. С. 30–31.
7. Маевская, М.В. Алкогольная болезнь печени / М.В. Маевская // Consilium medicum 2001. Т. 3. С. 256–260.
8. Baldessarini R.J. Neuropharmacology of S-adenosylmethionine / R.J. Baldessarini // Am. J. Med. 1987. Vol. 83, Suppl. 5A. S. 95–103.
9. Cestaro, B. Effects of arginine, S-adenosylmethionine and polyamines on nerve regeneration / B. Cestaro // Acta Neurol. Scand. 1994. Vol. 89, Suppl. 154. S. 32–39.
10. Garcia-Ruiz, C. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and peri-venous rat hepatocytes / C. Garcia-Ruiz, A. Morales, A. Colett et al. // Hepatology. 1995. Vol. 21. P. 207–214.
11. Fromenty, B. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation / B. Fromenty, A. Berson, D. Pessayre // J. Hepatol. 1997. Vol. 26, Suppl. 1. S.13–23.
12. Lieber, C.S. Alcohol and the liver: 1994 Update / C.S. Lieber // Gastroenterology. 1994. Vol. 106. P. 1085–1105.
13. Stramentinoli, G. Pharmacologic aspects of S-Adenosylmethionine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics / G. Stramentinoli // Am. J. Medicine. 1987. Vol. 83, Suppl. 5A. S. 35–42.
14. Ware, J. The IQOLA Project Group. The SF-36 Health Survey: Development and use in mental health research and the IQOLA Project / J. Ware, B. Gandek et al. // International Journal of Mental Health. 1994. Vol. 23 (2). P. 49–73.
15. Yousef, I. Effect of complete sulfation of bile acids on bile formation: Role of conjugation and number of sulfate groups / I. Yousef, D. Mighault, B. Tuchweber // Hepatology. 1992. Vol. 15. P. 438–445.