

А.А. Яковлев, С.И. Котлярова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, городская клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, г. Москва

Возможности объективного улучшения результатов терапии хронических вирусных гепатитов препаратом Гептрал

Проблема терапии хронических вирусных поражений печени до настоящего времени остается не вполне решенной. В литературе ведется много дискуссий по поводу эффективности различных подходов к лечению этих заболеваний и разных комбинаций противовирусных препаратов. При этом патогенетическая терапия не утрачивает своей актуальности. Ниже мы рассмотрим возможности оптимизации патогенетической и этиотропной терапии поражений печени с помощью препарата Гептрал® и представим наш собственный опыт его применения.

Токсическое воздействие различных ксенобиотиков на печень, множественные лекарственные поражения, употребление токсических веществ (алкоголя и его суррогатов, наркотических веществ и др.), аутоиммунный гепатит, а также вирусные и бактериальные воспалительные процессы гепато-билиарно-панкреатической зоны обуславливают различные нарушения функции печени. В инфекционном стационаре встречается весь вышеназванный спектр печеночной патологии. Одними из самых ярких симптомов повреждения печени являются желтуха или холестатический синдром, появление которых часто служит основанием для госпитализации в инфекционный стационар. Причины холестаза многообразны, и оказываемая больным помощь должна быть адекватной этиологическому фактору. Так, например, обтурационный холестатический синдром разрешается дренированием; лечение токсических поражений, в т. ч. лекарственных, требует немедленного устранения воздействия токсического агента; при аутоиммунных процессах показано гормональное лечение. В каждом конкретном случае врач-терапевт или хирург проводит дифференциальную диагностику возникшей у пациента желтухи и оценивает ее интенсивность, которая может быть любой. При этом важно помнить, что и нормальный уровень билирубина не исключает холестаза.

Лабораторная диагностика холестатического синдрома имеет свои специфические маркеры. В крови больного повышаются уровни конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы, лейцинаминопептидазы (усиление синтеза ферментов происходит под влиянием желчных кислот). Кроме того, увеличивается содержание холестерина, липопротеидов, фосфолипидов, триглицеридов, желчных кислот.

Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы возникает у пациентов

в результате вирусного воздействия, токсического поражения (например, алкогольного) и как вторичный феномен при дуктулярном повреждении.

Обязательным компонентом лечебных мероприятий при холестатических поражениях печени является диетотерапия. Из рациона исключаются все токсические агенты, любые газированные напитки, копченые, жирные, жареные продукты, пряности и приправы, кондитерские изделия с большим содержанием жиров. Назначаются препараты, направленные на борьбу с зудом, но они оказывают лишь симптоматический эффект и не влияют на причину холестаза, в силу чего малоэффективны, а действие их кратковременно. Тем не менее в клинической практике используют холестирамин, связывающий желчные кислоты в тонкой кишке, в дозе 5 г 3-4 раза в сутки; билигнин, назначаемый по 5 г 3-4 раза в сутки, энтеросорбенты.

Применение желчегонных препаратов при вирусной патологии противопоказано вследствие нарушения экскреторной функции гепатоцитов.

Антигистаминные препараты иногда используют, но их эффективность также невелика.

Кратковременным эффектом обладают растворы новокаина или анестезина при обработке поверхности кожи. В настоящее время широкое распространение находят эссенциальные фосфолипиды, повышающие активность коллагеназы и предположительно способные предотвращать развитие цирроза печени. Однако наиболее перспективными препаратами, воздействующими на основные звенья патогенеза внутрипеченочного холестаза, являются адеметионин (Гептрал) и урсоедоксихолевая кислота.

Гептрал уже давно широко используется в патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза при острых и хронических заболеваниях печени. Существует широкий и разносторонний обзор, посвященный

фармакологическим свойствам и клиническим эффектам Гептрала (Н.Б. Губегриц, 2004).

Адеметионин является природным веществом, входящим в состав тканей организма, синтезируется в печени, участвует в трех наиболее важных метаболических процессах:

- трансметиляции;
- транссульфурирования;
- аминопропилирования.

В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов.

При внутрипеченочном холестазе снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в них холестерина приводит к нарушению функционирования локализованных в них белковых транспортных систем. Повреждая мембраны гепатоцитов, алкоголь и токсические вещества нарушают внутриклеточный метаболизм. Гептрал способствует увеличению текучести мембран через реакцию трансметиляции и повышает продукцию антиоксидантов (таких как цистеин и глутатион). Положительным эффектом Гептрала у больных с алкогольной зависимостью является элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов (М.В. Маевская, 2001). J.M. Mato и соавт. (1999) установили, что у больных алкогольным циррозом печени классов А и В (по классификации Чайлд-Пью) применение Гептрала приводит к снижению летальности с 29 до 12%. Все описанные эффекты могут иметь существенное значение в лечении хронических вирусных гепатитов (рис.).

Доказанными эффектами Гептрала при внутрипеченочном холестазе являются:

- улучшение мембранной проницаемости клеток;
- клеточная детоксикация;
- связывание токсичных жирных кислот;
- улучшение пролиферации и регенерации гепатоцитов;
- легкий холеретический и холекинетический эффекты.

Кроме того, он обладает антидепрессивным и нейропротективным действиями.

Под нашим наблюдением находились 53 больных (мужчины в возрасте 43±5,2 года), в т. ч. 21 пациент с диагнозом «хронический вирусный гепатит В HBeAg+ и HBeAg IgM+» и 32 – с диагнозом «хронический вирусный гепатит С HCVAg+». У 15 из них определена стадия начального цирроза печени и при поступлении выявлен небольшой асцит. Заболевания почек были исключены у всех пациентов, но они имели различную степень зависимости от алкоголя. Противовирусная терапия им не проводилась. Больные получали комплексную патогенетическую терапию хронического вирусного гепатита, включающую дезинтоксикационные средства (реамберин внутривенно № 10-20), антибактериальную терапию (ципрофлоксацин внутривенно в дозе 400 мг/сут) с целью санации воспалительных очагов билиарно-панкреатической зоны в течение 7-12 дней, витаминотерапию, мочегонные препараты, калийсодержащие средства. Кроме того, пациенты получали ферментные препараты, лактулозу. Экстракорпоральная детоксикация (обменный плазмаферез) была проведена трем пациентам. Помимо этого, в лечение был включен курс парентерально вводимого Гептрала в суточной дозе 400 мг внутривенно в течение 10-14 дней, а затем в таблетированной форме по 800 мг/сут в течение 4 нед (в течение периода стационарного лечения). Длительность терапии Гептралом в целом составила 5-6 недель. Динамика лабораторных показателей в период стационарного лечения приведена в таблице. Достигнутые результаты оценивались сразу после окончания парентерального введения адеметионина (на 12-15-й день)

Из данных, представленных в таблице, следует, что на фоне терапии происходил быстрый регресс холестатического синдрома: уменьшался кожный зуд, купировался интоксикационный синдром, ослаблялся цитолиз, снижались уровни билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина и амилазы. Положительная динамика была отмечена уже после курса парентерально вводимого Гептрала; в последующем она нарастала на фоне приема

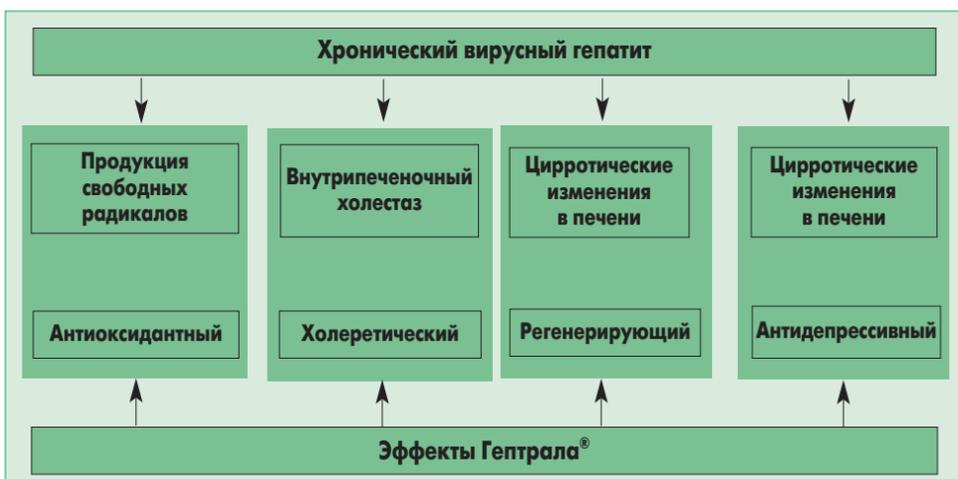


Рис. Патогенетические механизмы хронического вирусного гепатита и терапевтические эффекты Гептрала

Таблица. Динамика клиничко-лабораторных показателей холестаза на фоне лечения препаратом Гептрал			
Клинические симптомы, лабораторные тесты	До начала лечения (n=53)	12-15-й день (n=53)	30-34-й день (n=50)
Синдром интоксикации, % больных	68	35	6
Кожный зуд, % больных	74	55	12
Билирубин, мкмоль/л	654,1±71,5	342,2±34,0 p ₁₋₂ <0,05	113,8±29,1 p ₂₋₃ <0,05
Холестерин, ммоль/л	8,2±1,3	7,5±2,6	5,8±3,1
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	543,6±19,3	346,5±21,3 p ₁₋₂ <0,05	120,1±8,7 p ₁₋₃ <0,001
АЛТ, ЕД/л	308,8±56,8	137±34,7 p ₁₋₂ <0,05	92,2±14,9 p ₁₋₃ <0,001
Амилаза крови, ЕД/л	587±45,3	348±23,4 p ₁₋₂ <0,05	76,9±11,6 p ₁₋₃ <0,001

таблетированного. В результате у больных наблюдался стабильный регресс холестатического синдрома.

Средние значения оценивавшихся показателей постепенно приближались к норме, причем у 6 пациентов после окончания курса лечения уровни билирубина и холестерина нормализовались. Три пациента были выписаны досрочно (до окончания курса лечения). При выписке больным рекомендовано продолжить курс лечения Гептралом в течение месяца под амбулаторным наблюдением.

Таким образом, применение адеметионина (Гептрала) в комплексной терапии холестаза быстро — уже к 12-15-му дню лечения — ведет к ряду положительных клинических эффектов: уменьшению желтухи и интенсивности кожного зуда, ослаблению цитолитического синдрома, снижению уровня щелочной фосфатазы и холестерина.

В ходе клинического наблюдения установлено, что больные хроническими вирусными гепатитами хорошо переносят Гептрал, побочные эффекты при его применении не зарегистрированы. Полученные нами данные дают основание рекомендовать проведение повторных курсов лечения Гептралом больным с вирусными поражениями печени.

Современная противовирусная терапия вирусных гепатитов, базирующаяся на применении комбинации пегилированного интерферона альфа (пег-ИФН-α) с рибавирином, а также аналогами нуклеозидов (ламивудин, энтекавир, адефовир, телбивудин), открывает новые возможности сдерживания прогрессирования вирусного процесса. Сочетание пег-ИФН-α с рибавирином является сегодня терапевтическим стандартом лечения вирусного гепатита С (Т. Sakai и соавт., 2006). При хронической HBV-инфекции также разработаны схемы комбинации ИФН-α с нуклеозидными аналогами (А.А. Яковлев и соавт., 2006). В последние годы большое внимание уделялось стандартизации схем противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов. Актуальность таких исследований возрастает с учетом растущей частоты смешанных форм инфекции (HBV+HCV, HBV+HDV, HBV+HCV+HDV, HCV+HIV).

Рассматривается возможность длительной низкодозовой поддерживающей монотерапии ИФН-α при декомпенсированной цирротической стадии хронического HCV-гепатита с целью замедления прогрессирования фиброза, снижения виремии и профилактики малигнизации процесса. Таким образом, мы наблюдаем тенденцию к применению все более интенсивных схем специфической противовирусной терапии и расширению ее использования, что оборачивается возрастанием частоты побочных явлений.

Клинико-лабораторный мониторинг пациентов позволяет выявлять побочные эффекты противовирусной терапии, возникающие в ходе лечения. Эти явления хорошо известны; к ним относятся: астенический синдром, головная боль, миалгия, артралгия, лихорадка, озноб, тошнота, диарея, алоpecia, депрессия, бессонница, снижение слуха, тиреоидная дисфункция, анемия, нейтропения, ретинопатия, тромбоцитопения, снижение массы тела. Они регистрируются с достаточно высокой

частотой — в 50% случаев и более. Поэтому мониторинг возможных побочных эффектов и осложнений противовирусной терапии необходимо проводить постоянно.

Имеется информация о положительном эффекте Гептрала при лечении дисфории и депрессии, развивающихся у больных, получающих противовирусную терапию.

Опубликованы данные о возможности включения адеметионина в комбинированную стандартную терапию при гепатите С (Н.Т. Francois и соавт., 2006). Авторы указывают, что препарат способствует восстановлению нарушенных процессов метилирования и в последующем улучшает

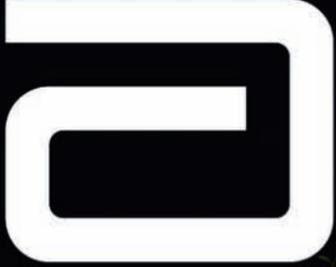
вирусологический ответ. Китайские исследователи (В. Wang, 2001) сообщают об успешном лечении адеметионом острого вирусного гепатита. Это проявлялось более быстрым (начиная с 7-го дня терапии) регрессом желтухи и нормализацией биохимических параметров у больных, получавших адеметионин (1000 мг внутривенно 1 раз в день, 2 недели; 500 мг 2 раза в день, 4 недели) в составе комплексной патогенетической терапии по сравнению с контрольной группой, получавшей традиционную китайскую терапию средствами растительного происхождения (в исследовании В. Wang et al. «традиционная китайская терапия» включала назначение растительных препаратов на основе производных, полученных из растений

Artemisia ordosica и Salvia miltiorrhiza. — Прим. ред.).

Таким образом, применение Гептрала позволяет объективно улучшать результаты лечения больных с вирусными гепатитами В и С, обеспечивая разрешение внутрипеченочного холестаза уже к 12-15-му дню лечения. Кроме того, Гептрал может способствовать повышению эффективности дорогостоящей противовирусной терапии и ослаблению ее побочных эффектов. Мы рекомендуем использовать ступенчатую схему применения Гептрала: 2-недельное внутривенное введение с последующим 4-недельным пероральным приемом.

Печатается в сокращении.
«Фарматека», 2009, №8





ГЕПТРАЛ®

С заботой о жизни



7

Семь доказанных эффектов для лечения заболеваний печени¹⁻³

Краткая информация по медицинскому применению препарата Гептрал®.

Состав: 1 флакон с лиофилизированным порошком или таблетка содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина. **Лекарственная Форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. **Таблетки.** покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС А16А А02. **Показания.** Хронический гепатит; внутрипеченочный холестаз; цирроз печени; печеночная энцефалопатия; депрессивные синдромы; абстинентный синдром. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Порошок лиофилизированный после растворения прилагаемым растворителем, применяют по 400 мг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 15-20 дней. **Таблетки.** Принимают по 2-3 таблетки в сутки, внутрь. **Побочные реакции.** В течение длительного применения препарата в высоких дозах серьезных побочных реакций не зафиксировано. Зависимости при применении препарата не развивалось. Очень редко у некоторых особо чувствительных пациентов Гептрал® может привести к нарушению суточного ритма (засыпание/пробуждение). В таких случаях может быть необходимым применение седативных средств на ночь. У некоторых пациентов после применения таблеток возникали изжога и неприятные ощущения в эпигастральной области, носящие несерьезный характер и не требующие прекращения лечения. **Дети.** Опыт применения у детей отсутствует. **Особенности применения.** Не следует применять препарат в случае изменения его цвета. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Взаимодействие с другими лекарственными средствами не описано. Препарат можно применять с другими антидепрессантами, такими как МАО, трициклические ингибиторы. Взаимодействия с алкоголем не наблюдались. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов.

P.C. № UA/6993/01/01, P.C. № UA/6993/02/01

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании "Абботт Лабораториз С.А." в Украине: 01032, Киев, ул. Жилианская, 110, 2 этаж тел.: +38 044 498-60-80 факс: +38 044 498-60-81



1. Губирглиц Н.Б. Адеметионин от фармакологии к клинической эффективности (обзор литературы). Сучасна гастроентерологія, 2004, №4(18), стр. 74-82.
2. Поддальца С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций. Гастроентерологія, 2004, том 06, №2.
3. Биллеров О.В., Минская М.Б., Минухини О.Н. Метаболическая терапия больных с патологией печени. Заслуженные Украины, 2007, №201, стр. 18-21.