

# Современные гепатопротекторы в практике врача-гастроэнтеролога

Под таким названием 25 сентября 2009 года в рамках III Украинской гастроэнтерологической недели состоялся сателлитный симпозиум компании «Фармак». Представляем вниманию читателей обзор докладов, прозвучавших на этом мероприятии.

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии, декан терапевтического факультета Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева рассказала о возможностях применения препарата Антраль при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ).



— В последнее десятилетие в Украине отмечается существенный рост распространенности хронических диффузных заболеваний печени, например хронического гепатита (ХГ) — в 2,2 раза, цирроза печени — приблизительно на 60%. Нередки случаи, когда поражение печени впервые диагностируют на стадии цирроза. В настоящее время в нашей стране на диспансерном учете состоит более 280 тыс. больных ХГ различной этиологии и более 40 тыс. пациентов с циррозом печени (С.М. Ткач, 2009).

Одной из причин роста хронических заболеваний печени является высокая распространенность патологических состояний, способствующих развитию фиброза печени: приблизительно 10% населения планеты (600 млн чел.) злоупотребляет алкоголем, у 10% (600 млн чел.) отмечается инсулинорезистентность (сахарный диабет, висцеральное ожирение, гиперлипидемия), у 5% (300 млн чел.) — хроническая HBV-инфекция, у 3% (180 млн чел.) — хроническая HCV-инфекция, у 0,5% (30 млн чел.) — генетический гемохроматоз (А.И. Хазанов, 2004).

Одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая патогенетически связана с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Распространенность НАЖБП в общей популяции составляет 20%, НАСГ — 3%. У пациентов с ожирением НАЖБП выявляется в 75% случаев. При морбидном ожирении НАЖБП имеет место практически в 100% случаев, НАСГ — в 25-75%. У больных сахарным диабетом 2 типа НАЖБП встречается в 50-75% случаев (Utzschneider, Kahn, 2006; Qureshi, Abrams, 2007).

НАСГ является самостоятельной нозологической формой хронического поражения печени невирусной и неалкогольной природы, для которого характерна жировая дистрофия печени с воспалительно-некротическими изменениями ее паренхимы и стромы.

К основным факторам внешней среды, повышающим риск формирования НАСГ, относятся: гиперкалорийный рацион питания, стресс, сопровождающийся гиперфагической реакцией (нарушения пищевого поведения, приводящие к ожирению), низкая физическая активность, воздействие токсических ксенобиотиков. Кроме того, были выявлены 4 группы генов, экспрессия которых приводит к развитию НАЖБП. Эти гены отвечают за развитие и прогрессирование стеатоза, окисление жирных кислот, окислительный стресс, экспрессию фактора некроза опухолей. Дифференциация данных генов позволит верифицировать генетические факторы, определяющие риск развития стеатоза, стеатогепатита и формирования фиброза печени, диагностировать эти состояния на более ранних стадиях.

В зависимости от этиологии различают первичный и вторичный НАСГ. К факторам риска развития первичного НАСГ относят эндогенные нарушения липидного и углеводного обмена, в частности висцеральное ожирение. Если индекс массы тела превышает 30 кг/м<sup>2</sup>, то в 95-100% случаев развивается стеатоз и в 20-40% случаев НАСГ. У больных сахарным

диабетом 2 типа в 60% случаев возникает стеатоз печени и в 15% случаев НАСГ. У 20-80% больных НАСГ обнаруживают гиперлипидемию, причем гипертриглицеридемия встречается у таких пациентов значительно чаще, чем гиперхолестеринемия.

К развитию вторичного НАСГ приводит прием некоторых лекарственных средств (глюкокортикоиды, эстрогены, амиодарон, тетрациклины, нестероидные противовоспалительные препараты), синдром мальабсорбции (илео-юнальный анастомоз, расширенная резекция тонкой кишки и др.), быстрое похудание, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (в частности, при недостаточности баугиниевой заслонки), липодистрофии конечностей, болезни Вебера-Крисчена, Коновалова-Вильсона.

К аккумуляции жира в печени приводят избыток жиров в рационе питания, повышенный уровень свободных жирных кислот (СЖК) в крови и усиленный липогенез, характерные для инсулинорезистентности, неадекватное окисление СЖК. В свою очередь, эти факторы способствуют повышению инсулинорезистентности и прогрессированию метаболических нарушений.

В течение 20 лет НАСГ приводит к развитию цирроза печени у 3-5% пациентов. Для НАСГ характерно стадийное течение, позволяющее выделить определенные этапы заболевания: собственно гепатита, выраженного фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Что касается патогенеза НАСГ, то в настоящее время наиболее признана теория «двух толчков». «Первый толчок» связан с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. Избыточное образование СЖК, обусловленное усиленным липолизом на фоне ожирения, и их повышенное поступление в печень приводит к развитию стеатоза. «Второй толчок» — развитие окислительного стресса с усилением процессов перекисного окисления липидов и продукции провоспалительных цитокинов. Далее происходит экспрессия TNF $\alpha$ , который наряду с реактивными формами кислорода, дикарбоксильными кислотами и дериватами микросомального окисления способствует разобщению окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальных запасов АТФ и в конечном счете некрозу и апоптозу гепатоцитов с развитием фиброза и цирроза печени.

Предикторами тяжелого прогрессирующего течения НАСГ являются возраст старше 45 лет, морбидное ожирение, сахарный диабет 2 типа, женский пол, фиброз, генетические факторы. Возможно обратное развитие НАСГ на фоне постепенного и плавного снижения массы тела — не более 1,5-2 кг в месяц. Резкое похудание приводит к первичному формированию НАСГ и способствует его дальнейшему прогрессированию.

Современные принципы лечения хронических заболеваний печени предусматривают применение этиотропной (например, элиминация вируса, отказ от алкоголя) и патогенетической терапии. Несмотря на полиэтиологичность повреждений печени, сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно сходную патогенетическую терапию.

Огромную роль в терапии заболеваний печени играют гепатопротекторы. К ним относятся препараты растительного происхождения (экстракты плодов расторопши пятнистой — силимарин, корневища турмерика яванского — куркумин, травы и корня чистотела большого — хелидонин, дымянки лекарственной — фумарин, артишока полевого и т. д.), препараты, содержащие желчные кислоты (урсодезоксихолевая кислота, хенодезоксихолевая кислота) и эссенциальные



фосфолипиды, препараты синтетического происхождения (Антраль, тиотриазолин, бетаина цитрат) и др.

Однако далеко не все из перечисленных препаратов соответствуют критериям идеального гепатопротектора: высокая биодоступность, наличие эффекта «первого прохождения» через печень, выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений, возможность уменьшать выраженность воспаления, подавление фиброгенеза, стимуляция репаративных процессов в печени, естественный метаболизм при патологии печени, экстенсивная энтерогепатическая циркуляция, отсутствие гепатотоксичности и негативных межлекарственных взаимодействий.

Перечисленным требованиям отвечает препарат Антраль — универсальный гепатопротектор, разработанный на основе координационного соединения алюминия и N-(2, 3-диметил)-фенилантралиновой кислоты.

При широком доклиническом и клиническом изучении Антраля была полностью подтверждена авторская концепция о том, что комплексам металлов с биологически активными органическими лигандами присущи высокий уровень и пролонгирование лечебного эффекта, а также низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных эффектов. Так, Антраль характеризуется гепатопротекторным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, противовирусным, детоксикационным, антиоксидантным и обезболивающим действием. Препарат нейтрализует активные формы кислорода, уменьшает окислительный стресс, повышает общую антиоксидантную активность сыворотки крови, стимулирует синтез фосфолипидов и белков, что способствует стабилизации клеточных мембран, нормализует процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, активизирует систему цитохромов, повышает активность метаболических процессов, конъюгации и активизирует антиоксидантную функцию печени. Антраль ингибирует циклооксигеназу, тем самым нарушая синтез простагландинов и других медиаторов воспаления, уменьшает выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдрома.

В ряде исследований показано, что Антраль обладает иммуномодулирующим действием, которое проявляется в виде уменьшения Т-лимфоцитопении, нормализации хелперно-супрессорного соотношения, снижением уровня и нормализацией молекулярного состава циркулирующих иммунных комплексов, повышением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов. Препарат обладает выраженным противовирусным действием в отношении вирусов гепатита А, В, С, Е (В.М. Фролов и соавт., 2004). Препарат оказывает ангиопротекторный эффект — улучшает капиллярную гемоперфузию, способствует исчезновению аваскулярных зон и закрытию артериоло-венулярных шунтов (Т.Н. Христинич, 2008).

Продолжение на стр. 16.

# Современные гепатопротекторы в практике врача-гастроэнтеролога

Продолжение. Начало на стр. 15.

Взрослым Антраль назначают по 1-2 капсуле или по 2 таблетки (на прием — 0,2 г) 3 раза в сутки через 20-30 мин после еды. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания и составляет от 1 до 6 месяцев. Повторный курс терапии рекомендуется проводить через 1-2 месяца.

На нашей кафедре мы провели исследование, целью которого была оценка влияния препарата Антраль на динамику биохимических показателей крови у больных НАСГ, имеющих повышенный уровень холестерина и триглицеридов. После проведенного курса монотерапии Антралем нам удалось достичь двукратного снижения уровня холестерина и триглицеридов, а также значительно повысить содержание фосфолипидов в крови. При этом содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновые, триеновые, оксодиеновые и тетраеновые конъюгаты) и малонового диальдегида снизилось до уровня физиологической нормы. Также отмечалось повышение содержания жирорастворимых витаминов и увеличение общей антиоксидантной активности сыворотки крови, уровень которых в начале исследования был значительно снижен.

Монотерапия препаратом Антраль у больных с ХГС (НСV-инфекция + злоупотребление алкоголем) позволила достоверно уменьшить выраженность цитолитических проявлений. Если до лечения средний уровень АлАТ составлял  $1,67 \pm 0,06$  ммоль/чхл, АсАТ —  $1,84 \pm 0,08$  ммоль/чхл, то после лечения данные показатели уменьшились до  $0,70 \pm 0,02$  ммоль/чхл ( $p < 0,001$ ) и  $0,47 \pm 0,01$  ммоль/чхл ( $p < 0,001$ ) соответственно. Средний уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) снизился с  $6,1 \pm 1,2$  до  $5,4 \pm 0,17$  ммоль/чхл. У этих пациентов также нормализовалось содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови, повысилось содержание жирорастворимых витаминов и увеличилась общая антиоксидантная активность сыворотки крови. Нежелательные реакции, связанные с приемом препарата, в нашем исследовании не были зафиксированы.

Многочисленные исследования подтвердили, что Антраль обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится больными как в виде монотерапии, так и в комплексных схемах. Он не обладает кумулятивным эффектом, не вступает в клинически значимые взаимодействия с антибактериальными, стероидными, детоксикационными и цитотоксическими средствами. Препарат не оказывает иммунотоксического, аллергенного, язвенного и тератогенного действия.

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о выраженной терапевтической активности Антраля у больных НАСГ и ХГС. Отсутствие побочных эффектов при приеме препарата и его хорошая переносимость дают возможность проведения дополнительных курсов лечения в амбулаторных условиях.



Доклад на тему «Коррекция антиоксидантной функции печени в амбулаторных условиях» представил кандидат медицинских наук Владимир Владимирович Чернявский (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра внутренней медицины № 1).

— К важнейшим функциям печени относятся детоксикационная, экскреторная, гомеостатическая, метаболическая, пищеварительная и др. Целью нашего исследования было изучение влияния гепатопротекторов на детоксикационную функцию печени с помощью дыхательного  $^{13}\text{C}$ -метацетинового теста. Этот метод мы достаточно широко используем при диагностическом поиске у пациентов с подозрением на наличие заболевания печени. Как правило, алгоритм обследования включает сбор анамнеза, физикальное обследование, биохимический анализ крови, специфические серологические и



инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, прицельная биопсия печени, компьютерная томография,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый тест).

В основе  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста лежит определение конечного продукта метаболизма меченного нерадиоактивным изотопом  $^{13}\text{C}$ -метацетина (производное фенацетина). Метацетин подвергается в печени ферментативному деметилированию и декарбоксилированию с участием микросомальных ферментов цитохрома P450. При этом образуется  $^{13}\text{CO}_2$ , интенсивность выделения которого через легкие позволяет судить о функциональном состоянии микросомальных ферментных систем гепатоцитов.

Перед исследованием пациент получает тестовый завтрак, состоящий из стакана фруктового чая с 75 мг метацетина, меченного  $^{13}\text{C}$ . Исследование заключается в определении содержания  $^{13}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе (10 выдохов — в первый час каждые 10 мин, во второй каждые 20 мин). Полученные данные позволяют построить кривую временной зависимости концентрации выдыхаемого  $^{13}\text{CO}_2$ . Степень снижения кривой относительно нижней границы нормы прямо коррелирует со стадией цирроза печени по Child-Pugh. Полученные цифровые данные позволяют приблизительно оценить массу функционирующих гепатоцитов (МФГ). Если суммарная концентрация  $^{13}\text{CO}_2$  к 120-й минуте превышает 35%, это свидетельствует о стимулированной функции печени, 20-35% — о нормальной функции печени (МФГ — 100%), 10-20% — об умеренном снижении функции печени без цирротических изменений (МФГ — 50-100%), 2-10% — о выраженном снижении функции печени с цирротическими изменениями (МФГ — 20-50%), менее 2% — о тяжелом снижении функции печени с цирротическими изменениями (МФГ < 20%, класс цирроза печени Child C).

Преимуществами данного метода исследования являются неинвазивность, высокая чувствительность (95%) и специфичность (86%), возможность оценки динамики дезинтоксикационной функции печени в процессе лечения.

Что касается применения гепатопротекторов в лечении заболеваний печени, то большая часть из них не имеет убедительной доказательной базы. В настоящее время достаточно серьезные исследования проведены с препаратами, содержащими силимарин, S-адметионин и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Силимарин в целом продемонстрировал эффект, сравнимый с плацебо, хотя в некоторых исследованиях влиял на динамику ряда показателей при циррозе печени (стадия Child A). Применение S-адметионина приводило к снижению смертности при циррозе с 30 до 16% в течение двух лет (Mato et al.). Доказано, что УДХК способствует устранению холестаза, обладает антигипоксантным и антифибротическим эффектом.

Особого внимания заслуживает гепатопротектор, разработанный украинскими учеными (НИИ фармакологии и токсикологии АМН Украины и Национальный фармацевтический университет, г. Харьков) и разрешенный к клиническому применению Государственным фармакологическим центром Украины с 1994 года. Антраль представляет собой координационное соединение алюминия с аминокарбоновой кислотой. Его эффективность подтверждена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Было доказано, что применение этого

препарата способствует нормализации целого ряда биохимических показателей: активности сывороточных трансаминаз (АлАТ, АсАТ), ГГТ, щелочной фосфатазы, уровня холестерина, триглицеридов, билирубина в крови и др.

Целью нашего исследования было определение эффективности гепатопротектора Антраль в восстановлении детоксикационной функции печени, оценка его влияния на динамику показателей цитолитического синдрома и клинических симптомов при хронических диффузных заболеваниях печени. В первой части исследования приняли участие 45 пациентов со стеатозом печени без признаков стеатогепатита (с нормальным уровнем трансаминаз), с явлениями жировой дистрофии печени, по данным УЗИ. Всем больным был проведен  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест до лечения. У 73% пациентов уровень ГГТ был повышен, средняя концентрация  $^{13}\text{CO}_2$  составляла  $13,9 \pm 1,91\%$ , что соответствовало умеренной степени снижения детоксикационной функции печени.

По данным S. Zacks et al. (2006), приблизительно у 14% случайно отобранных пациентов при УЗИ выявляют гиперэхогенность паренхимы печени. В большинстве случаев такая находка может свидетельствовать о диффузной жировой инфильтрации этого органа (стеатозе). Нередко у врачей возникает вопрос: необходимо ли назначать лечение таким пациентам при отсутствии жалоб и если да, как скорректировать это состояние?

Важно помнить о том, что стеатоз печени не является безобидным состоянием. Его опасность заключается в том, что он может прогрессировать до стеатогепатита и фиброза, а затем и цирроза печени, если вовремя не устранить тот фактор, который привел к его развитию, а именно метаболический синдром и ожирение (приводят к развитию НАЖБП), злоупотребление алкоголем (алкогольная болезнь печени — АБП). Нельзя забывать и о том, что ожирение является независимым фактором риска развития фиброза при АБП и обуславливает более тяжелое течение алкогольного стеатогепатита. В свою очередь, употребление алкоголя повышает вероятность развития гепатита и фиброза при НАЖБП.

Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют, что применение препарата Антраль в дозе 600 мг в сутки (200 мг 3 раза в сутки через 30 мин после еды) в течение 4 недель способствует восстановлению детоксикационной функции печени. Так, нормализация показателей  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста произошла у 34% пациентов ( $75,5\% \pm 5,5\%$ ), при этом средний суммарный показатель концентрации выдыхаемого  $^{13}\text{CO}_2$  увеличился с  $15,88 \pm 1,91\%$  до  $22,6 \pm 1,2\%$ .

**!** Гепатопротекторный эффект препарата Антраль, продемонстрированный в нашем исследовании, легко объяснить многофакторным механизмом его действия. Он обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, ангиопротекторным, репаративным и другими эффектами, что позволяет воздействовать почти на все звенья патогенеза НАЖБП и АБП.

Подводя итоги, еще раз хочу подчеркнуть, что ультразвуковые признаки жирового гепатоза нельзя оставлять без внимания. Основная роль в коррекции этого состояния должна отводиться модификации образа жизни. При НАЖБП лечение необходимо начинать с нормализации массы тела, при АБП — с отказа от употребления алкоголя. Без этих мероприятий прием любого из гепатопротекторов не будет достаточно эффективным.

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать вывод, что модификация образа жизни и применение Антраля в дозе 600 мг/сутки способствуют восстановлению детоксикационной функции печени у пациентов с умеренным ее снижением при стеатозе печени.

Подготовил Вячеслав Клиимчук

