

# Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом

Синдром внутрипеченочного холестаза определяется как нарушение образования и секреции желчи или ее компонентов при отсутствии механической обструкции внепеченочных желчевыводящих путей.

Для понимания причин и механизмов развития внутрипеченочного холестаза следует напомнить, что в процессе формирования желчи выделяют три этапа:

– захват из крови ряда ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной мембраны гепатоцита;

– метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцита;

– выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналы.

В соответствии с этими этапами внутрипеченочный холестаз может развиваться на уровне гепатоцита или внутрипеченочных желчных протоков. С гистологической точки зрения выделяют интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (канальцевый, каналикулярный), экстралобулярный (дуктулярный), связанный с поражением внутрипеченочных междольковых желчных протоков.

В то время как в основе внепеченочного холестаза всегда лежит обструкция желчных протоков, внутрипеченочный холестаз подразделяется на необструктивный и обструктивный. Этиологические факторы как первого, так и второго варианта весьма многообразны [14].

Внутрипеченочный обструктивный холестаз характеризуется преходящей или перманентной обструкцией внутрипеченочных желчных протоков, которые могут быть обусловлены очаговым или диффузным патологическим процессом (табл.).

В основе внутрипеченочного необструктивного холестаза лежат различные факторы, первично нарушающие метаболизм желчных кислот на том или ином этапе. Основными причинами внутрипеченочного необструктивного холестаза являются: вирусные гепатиты (А-Е, цитомегаловирус, вирусы Эпштейн-Барра, Коксаки, ЕСНО, вирусы герпеса I, II, IV типа, реовирус III типа, парвовирус В19), алкоголь, аутоиммунный гепатит, системные бактериальные

инфекции, употребление лекарственных средств, воздействие химических веществ, микотоксины, эндотоксемия, стеатоз, застойная сердечная недостаточность, тиреотоксикоз, паранеопластические синдромы, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, внутрипеченочный холестаз беременных, синдром Дабина-Джонсона.

Представленный список болезней и синдромов охватывает основные наиболее распространенные причины поражения печени. При этом во многих случаях остается неясным, почему один и тот же этиологический фактор послужил причиной развития холестаза у одного пациента и не привел к нему у другого. В связи с этим рассматривается возможность генетической предрасположенности к холестазу, проявляющейся, например, в особенностях биотрансформации ксенобиотиков в печени.

С клинической точки зрения целесообразно также различать следующие варианты холестаза: острый и хронический; с желтухой и без нее; с повреждением и без повреждения гепатоцитов; врожденный и приобретенный.

Несмотря на разнообразие причин внутрипеченочного холестаза, экспериментальные и клинические исследования позволили выделить общие патофизиологические механизмы этого синдрома, в частности:

– нарушение текучести мембран гепатоцитов с нарушением их физико-химических характеристик, например соотношение холестерин/фосфолипиды;

– накопление потенциально гепатотоксичных желчных кислот;

– подавление функционирования  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы.

Не вызывает сомнения наибольшая эффективность этиотропного лечения внутрипеченочного холестаза, что возможно далеко не во всех случаях (как, например, при отмене гепатотоксичного препарата или противовирусной терапии). Следовательно, в большинстве клинических ситуаций на первый план выходит патогенетическое лечение. В целях оценки эффективности терапии хронического холестаза изучалось множество лекарственных средств, в частности преднизолон, D-пеницилламин, колхицин, азатиоприн,

циклоспорин А, хлорамбуцил, метотрексат и др. Положительное влияние многих из них на клинико-биохимические характеристики холестаза нивелировалось выраженным побочным действием при длительном назначении. Еще больше препаратов применялось и применяется для купирования зуда как наиболее клинически значимого проявления холестаза. На сегодняшний день имеются основания утверждать, что наиболее эффективны урсодезоксихолевая кислота и адеметионин [1, 2, 4, 6, 14].

## Эффекты адеметионина

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, Гептрал®) – природное вещество, эндогенно синтезируемое из аденозина и метионина. Адеметионин участвует по крайней мере в трех типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфурировании и синтезе метилирования служат важным этапом синтеза фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилхолина, обеспечивая восстановление структуры и свойств клеточных мембран. Следует заметить, что 85% всех реакций метилирования протекают в печени. Выявленное снижение активности фосфолипидметилтрансферазы констатировано как при экспериментальном холестазе, так и при разнообразных хронических болезнях печени у человека (в среднем на 50% при циррозах различной этиологии). Это закономерно сопровождается повышением вязкости плазматической мембраны гепатоцитов, коррелирующей с увеличением соотношения холестерин/фосфолипиды.

Нарушение транссульфурирования приводит прежде всего к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта, что сопряжено с неконтролируемой продукцией активных форм кислорода и, как следствие, с перекисным окислением липидов, ведущим к гибели гепатоцитов и холангиоцитов путем некроза и апоптоза и усилению холестаза. Синтез полиаминов имеет непосредственное отношение к процессам регенерации печени, занимая существенное место в формировании рибосом. Помимо этого, адеметионин уменьшает продукцию

фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ), стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливает синтез физиологического антагониста TNF- $\alpha$  интерлейкина-10 [4, 20]. Биологическое действие адеметионина схематично изображено на рисунке.

Основные установленные антихолестатические механизмы адеметионина представлены:

– нормализацией текучести мембран гепатоцитов путем восстановления нарушенного метилирования фосфолипидов и активности натриевой помпы;

– подавлением перекисного окисления липидов и обусловленного им повреждения гепатоцитов и холангиоцитов посредством восстановления активности глутатиона;

– непосредственной модификацией транспорта желчных кислот.

Терапевтическое применение адеметионина представляет собой пример восполнения дефицита вещества естественного происхождения в условиях острой или хронической патологии печени. Сам S-аденозил-L-метионин ввиду высокой реактогенности нестабилен и для клинических целей используется только его стабильная соль – 1,4-бутандисульфат.

## Парентеральное введение

Эффективность внутривенного введения адеметионина в сравнении с плацебо при холестазе беременных изучена в двух плацебо-контролируемых исследованиях, включавших соответственно 18 и 30 женщин [11, 12]. Дозы адеметионина составляли 200 мг и 800 мг в сутки на протяжении 20 суток. В группе, где применялась более высокая дозировка, отмечалась значительная редукция зуда, уровней сыровоточного конъюгированного билирубина, желчных солей, щелочной фосфатазы и трансаминаз. В другой группе показатели были относительно стабильны, в то время как в группе плацебо все вышеозначенные параметры ухудшались.

Открытое исследование внутривенного введения адеметионина в дозе 800 мг у 55 женщин с холестазом

Продолжение на стр. 4.

Очаговые	Диссеминированные	Инфильтративные	Воспалительная пролиферация желчных протоков	Другие
Аденомы Гемангиомы Кисты Опухоли Абсцессы Паразиты Гепатолитиаз Лимфогранулематоз Болезнь Кароли Врожденный фиброз печени	Саркоидоз Туберкулез Другие гранулематозы Муковисцидоз	Лейкозы Амилоидоз Болезни накопления (болезнь Вильсона, гемохроматоз, галактоземия, гликогеноз IV типа, недостаточность $\alpha_1$ -антитрипсина, тирозинемия, идиопатический неонатальный гепатит, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Гоше, непереносимость фруктозы)	Первичный билиарный цирроз Первичный склерозирующий холангит Бактериальный холангит Идиопатическая дуктопатия взрослых	Гемобилия Хроническое отторжение трансплантат Синдром «трансплантат против хозяина» Синдром Алажилла Синдром Цельвегера



Рис. Основное биологическое действие Гептрала®.

Примечание. TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа; IL-10 – интерлейкин 10; NO – оксид азота.

**В.Т. Івашкин, академик РАН, профессор, А.О. Буеверов,**  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутривенным холестазом

Продолжение. Начало на стр. 3.

беременных также продемонстрировала положительную динамику во всех случаях: редукция зуда достигнута у 15 пациенток, полное исчезновение — у 40. Клиническое улучшение сопровождалось снижением или нормализацией ключевых биохимических показателей [8].

G. Manzillo и соавт. опубликовали результаты крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 420 пациентов с внутривенным холестазом. Из них 52% составили больные циррозом печени, 24% — хроническим гепатитом различной этиологии, 11% — острым вирусным гепатитом, 8% — лекарственным поражением печени, 5% — алкогольной болезнью печени. Пациенты были рандомизированы на получавших адеметионин в дозе 800 мг внутривенно в течение двух недель и получавших плацебо. По исходным клинико-биохимическим характеристикам группы не различались. Все виды терапии были отменены за неделю до начала исследования. В основной группе констатированы статистически значимые различия ( $P < 0,01$ ) между исходными показателями общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы желчных солей и аналогичными показателями на момент окончания курса лечения. В группе плацебо достоверная динамика отсутствовала. Интенсивность зуда уменьшилась у 86% больных в группе, где использовался адеметионин, и у 31% в группе плацебо [16].

Задачей открытого мультицентрового исследования, включавшего 641 пациента с внутривенным холестазом на фоне хронической патологии печени [10], явилось сравнение двух режимов введения адеметионина: 800 мг внутривенно и 500 мг внутримышечно ежедневно в течение двух недель. Клинически оценивалась динамика зуда и слабости. Для оценки биохимической динамики были выбраны первичные переменные (общий билирубин, конъюгированный билирубин, щелочная фосфатаза) и вторичные переменные ( $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, трансаминазы, протромбиновое время), определяемые еженедельно. Отмечено прогрессирующее улучшение как клинических, так и биохимических первичных переменных, достигшее статистически значимых различий ( $p < 0,01$ ) в сравнении с исходным уровнем уже после недельного применения адеметионина. В связи с тем что больные не были исходно рандомизированы, сравнение между группами с разными путями введения препарата не проводилось, однако различия, значимые с клинической точки зрения, выявлены не были.

Лечение персистирующего зуда ежедневным внутривенным введением адеметионина в дозе 800 мг в сутки на протяжении от одного месяца до пяти лет у 18 пациентов с хроническим

гепатитом и циррозом в исследовании L. Cassiatiore и соавт. привело к значимой редукции зуда и количества расчесов, однако только во время введения лекарственного средства [7]. Вместе с тем наши результаты указывают на длительный — до нескольких месяцев — период сохранения положительного влияния адеметионина на зуд и биохимические параметры цитолиза и холестаза после прекращения введения и/или приема препарата [3].

Выраженный холестатический зуд, особенно при острых заболеваниях печени, нередко служит основанием для назначения глюкокортикостероидов. В исследовании Y. Adachi и соавт. 26 больных холестатической формой острого вирусного гепатита были разделены на три группы: девятерым внутривенно вводился адеметионин в дозе 600 мг в сутки, девять принимали преднизолон *per os* в уменьшающихся дозах от 30 мг до 10 мг в сутки и восемь не получали никакой терапии. Через три недели в контрольной группе значимые изменения отсутствовали, тогда как в группах, где применялись адеметионин и преднизолон, достоверно снижался уровень сывороточного билирубина ( $p < 0,05$ ) [5].

### Пероральный прием

M. Frezza и соавт. провели проспективное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 220 больных с синдромом внутривенного холестаза. У большинства пациентов (68%) диагностирована цирротическая стадия различных заболеваний печени, у 26% — хронический активный гепатит, у 6% — первичный билиарный цирроз. Обязательным для включения в исследование было стабильное — в течение не менее месяца, по крайней мере двукратное, повышение щелочной фосфатазы, а также общего и конъюгированного билирубина. Группа из 110 человек получала адеметионин перорально в дозе 1600 мг в сутки, аналогичная группа получала плацебо. Субъективные симптомы, такие как зуд, слабость и плохое самочувствие, существенно уменьшились в группе, где применялся адеметионин, в то время как плацебо не влияло на их выраженность. Статистически достоверная положительная динамика отмечена в отношении всех основных маркеров холестаза ( $p < 0,01$  по сравнению с группой плацебо) [13].

Сравнительную оценку эффективности разных дозировок адеметионина при внутривенном холестазе беременных провели G. Lafuenti и соавт. [15]. Две группы женщин с клинико-биохимической картиной холестаза получали 600 или 1800 мг препарата в сутки *per os*. Статистически значимое уменьшение зуда и снижение концентрации конъюгированного билирубина наблюдалось только в группе, принимавшей более высокую дозу лекарственного средства. Хорошо известны результаты рандомизированного контролируемого

исследования адеметионина при алкогольном циррозе печени группы J.M. Mato, включавшей 123 пациента. Применение адеметионина в дозе 1200 мг в сутки перорально на протяжении двух лет обусловило достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени больных компенсированным и субкомпенсированным циррозом (класс А и В по Чайлду-Пью) по сравнению с группой плацебо — 12% и 29% соответственно. Следует отметить, что в этом исследовании, помимо критерия выживаемости, оценивались ключевые биохимические параметры, в том числе параметры холестаза (щелочная фосфатаза и  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза). По динамике этих показателей также констатировано достоверное преимущество адеметионина по сравнению с плацебо [18].

Результаты открытого мультицентрового исследования влияния курсового назначения адеметионина на течение внутривенного холестаза при различных заболеваниях печени опубликованы в 1999 г. T. Di Pergi [9]. Группа из 371 пациента состояла из 222 мужчин и 149 женщин, средний возраст составил 54,9 года (23–70 лет). На первом этапе препарат вводился внутримышечно в дозе 500 мг в сутки на протяжении двух недель с последующим переходом на таблетированную форму по 500 мг трижды в сутки в течение шести недель. После двухмесячного перерыва проводились второй и третий циклы терапии в аналогичном режиме. Повторные курсы назначались только больным, на которых положительно повлияла начальная терапия.

В целом хороший результат первого этапа лечения был констатирован у 333 (89,8%) пациентов. После двухнедельного внутримышечного введения адеметионина у больных существенно улучшилось самочувствие, что проявилось в уменьшении выраженности таких симптомов, как астения, зуд, желтуха, запах изо рта, обложенность языка, ощущение переполнения желудка после еды, тошнота, рвота, диарея, запор, боль в правом подреберье, головная боль, постпрандиальная сонливость, потеря аппетита и затруднение концентрации внимания. Дальнейшее улучшение наблюдалось после перорального приема адеметионина в отношении всех исходных проявлений, за исключением диареи. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением исходно повышенных уровней АлАТ, АсАТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего и конъюгированного билирубина. Два цикла лечения завершили 99 больных, три цикла — 56. Общая тенденция динамики клинико-биохимических параметров характеризовалась улучшением во время циклов терапии и ухудшением в периоды между циклами, которое не достигало исходных значений.

На основании результатов клинических исследований адеметионина (Гептрала®) с различным дизайном у пациентов с синдромом внутривенного холестаза можно резюмировать:

- как парентеральное (внутривенное или внутримышечное), так и пероральное применение адеметионина (Гептрала®) высокоэффективно при внутривенном холестазе различного генеза, в том числе при алкогольном циррозе печени и холестазах беременных;

- рекомендуемая дозировка препарата составляет 500–800 мг в сутки при

парентеральном введении и 800–1600 мг в сутки при пероральном приеме;

- эффект парентерального применения становится клинически очевидным через одну–две недели;

- пероральный прием оптимален с поддерживающей целью в течение одного–двух месяцев и более;

- длительное лечение адеметионом (Гептралом®) ведет к улучшению выживаемости больных алкогольным циррозом на компенсированной и субкомпенсированной стадиях.

### Безопасность

Следует обратить внимание, что во всех исследованиях адеметионин (Гептрал®) продемонстрировал очень хороший профиль безопасности. Средняя частота возникновения побочных эффектов при внутривенном и внутримышечном введении составила 2,7% и 5,6% соответственно. В упомянутом выше мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании G. Manzillo [16] такие нежелательные явления, как поверхностный флебит, проходящая бессонница, тошнота и потливость, на фоне ежедневного внутривенного введения 800 мг препарата отмечались у 8,9%, что было статистически сопоставимо с частотой таковых при введении плацебо (6,1%). Пероральный прием адеметионина вызывал побочные эффекты у 13,8% больных, что также почти не отличалось от группы плацебо (10,8%) [13]. К ним относились тошнота, проходящая бессонница, изжога, диарея и головная боль. При этом перечисленные симптомы не выступали в качестве причины досрочного прекращения лечения.

Хотя при длительном (в течение двух лет) пероральном приеме адеметионина побочные эффекты отмечены у 59% пациентов, почти такая же их частота (57%) наблюдалась в группе, получавшей на протяжении такого же периода плацебо [18]. Только у 5 из 62 больных в группе, принимавшей адеметионин, лечение было прекращено досрочно из-за нежелательных явлений, таких как диарея, тошнота и изжога. Необходимо учитывать, что это исследование проводилось среди весьма тяжелой категории пациентов — больных алкогольным циррозом класса А–С по Чайлду-Пью.

Экзогенный адеметионин не продемонстрировал мутагенной активности как *in vitro*, так и *in vivo*. Применение высоких доз препарата у женщин в последнем триместре беременности не было сопряжено с какими-либо побочными эффектами [8, 11, 12, 15]. Вместе с тем в первом триместре большинство экспертов рекомендуют назначать адеметионин (впрочем, как и любые другие лекарственные средства) только при наличии абсолютных показаний.

Реакции гиперчувствительности на введение или прием адеметионина не зарегистрированы.

Таким образом, можно констатировать, что высокая клинически доказанная эффективность адеметионина в качестве средства патогенетического лечения холестаза сочетается с высокой степенью безопасности. Совокупность этих свойств позволяет рекомендовать данный препарат в целях терапии внутривенного холестаза различного генеза почти всем пациентам.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.  
«Клиническая перспектива гастроэнтерологии,  
гепатологии», № 5, 2009 г.