



В. М. Чернова, І. Е. Кушнір

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України», Харків

Патогенетичні механізми і терапевтичні аспекти внутрішньопечінкового холестазу при хронічних захворюваннях печінки

Висвітлено сучасну концепцію розвитку внутрішньопечінкового холестазу. Наведено результати багаточентрових досліджень з вивчення препарату «Гептрал» та урсодезоксихолевої кислоти у хворих із хронічними захворюваннями печінки із синдромом холестазу.

Ключові слова: внутрішньопечінковий холестаза, адеметіонін, урсодезоксихолева кислота, дифузні захворювання печінки.

Комплексна терапія хронічних захворювань печінки передбачає два основних напрями: насамперед етіологічну терапію лікарськими засобами, які впливають на етіологічний чинник захворювання, і патогенетичну терапію медикаментозними препаратами, котрі впливають на структуру гепатоцитів, поліпшують їх функціональну активність. Саме 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 (ВПХ) [1, 2].

Залежно від рівня ушкодження ВПХ класифікують на внутрішньочастковий та міжчастковий. Внутрішньочастковий холестаза розвивається внаслідок недостатньої секреції жовчі клітинами печінки та жовчними каналцями через ушкодження клітинних органел. Міжчастковий холестаза пов'язаний з деструкцією та зменшенням кількості малих міжчасткових проток — дуктул і дукт. Деструкція та зникнення міжчасткових і септальних жовчних проток характерні для таких хронічних холестатичних захворювань печінки, як первинний біліарний цироз, ав-

тоїмунна холангіопатія. При цих захворюваннях жовчні протоки є центральною мішенню для розвитку автоімунного запалення [6].

Процес жовчоутворення — осмотично активні реакції, в результаті яких відбувається транспорт жовчних солей та інших компонентів жовчі в жовчні каналці за градієнтом концентрації. Спочатку з крові захоплюються і транспортуються 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 зовні і всередині клітини. Крім того, Na^+/K^+ -АТФаза разом з K^+ -каналом бере участь у створенні трансмембранного потенціалу, який приблизно становить 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 протейнів-переносників, зокрема натрійзалежного білка, який бере активну участь у захопленні жовчних кислот, білірубину; білка, який транс-

портує Na^+ і жовчні кислоти та забезпечує доставку в гепатоцит кон'югованих з таурином жовчних кислот, а також NaHCO_3 -іонообмінники, які підтримують нормальний рівень рН у гепатоцитах. У процесі метаболізму і транспорту жовчі всередині гепатоцитів бере участь ендоплазматичний ретикулум та апарат Гольджі. Важливе значення має також трансцитозольний везикулярний транспорт жовчних кислот і білірубину.

Розчинені компоненти активно транспортуються крізь каналікулярну мембрану за допомогою АТФ-залежних насосів, до складу яких входять різні протеїни. Генетично зумовлена відсутність тих чи тих транспортних протеїнів пояснює зниження функції каналців з розвитком прогресивного системного ВПХ.

У патогенезі ВПХ важливу роль відіграють порушення функцій базолатеральної, синусоїдальної і каналікулярної мембран. Текучість плазматичних мембран гепатоцитів впливає на активність ферментів і рецепторів. Вона визначається співвідношенням фосфоліпідів та холестерину. Зниження мембранної текучості зазвичай пов'язане з підвищенням вмісту холестерину, що відбувається при медикаментозному холестази (естрогени, анаболічні стероїди). Більшість холестатичних захворювань печінки пов'язані з глибоким ушкодженням цитоскелета гепатоцитів, зокрема зі знищенням мікротрубоччастих структур, зменшенням кількості філаментів та порушенням структур мікрофіламентів у періканалікулярній ділянці гепатоцитів. Ці зміни цитоскелета гепатоцитів призводять до зникнення мікроворсинок на апікальній поверхні гепатоцитів, зниження скоротливості каналікулярної мембрани, зміни міжклітинних щільних контактів і зворотного току жовчі до синусоїдів.

Надлишкова концентрація компонентів жовчі, яка спостерігається при холестази, спричиняє низку печінкових і системних уражень. Головна роль відіграє детергентна дія як токсичних, так і нормальних жовчних кислот. Останні призводять до ушкодження клітинних мембран, зокрема мітохондріальних, блокади синтезу АТФ, накопичення цитозольного кальцію, активації інтрацелюлярних гідролаз і некрозу гепатоцитів. Жовчні кислоти інгібують регенерацію гепатоцитів, активізують фіброгенез, індукують експресію антигенів класу 1 головного комплексу гістосумісності, призводять до розвитку аутоімунних ушкоджень.

Токсичний ефект жовчних кислот зумовлений інкорпорацією останніх у клітинні мембрани, підвищенням концентрації цитозольного

кальцію, посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів із накопиченням у клітинах надлишкової кількості агресивних перекисів. Найвідомішими системними виявами, пов'язаними з високою сироватковою концентрацією жовчних кислот, є гемоліз еритроцитів, дегрануляція гладеньком'язових клітин, порушення функцій лімфоцитів, формування гіперкінетичного типу кровообігу, особливо у хворих на пізніх стадіях захворювання.

Накопичення холестерину в гепатоцитах і сироватці крові призводить до пригнічення процесів трансметилування мембранних фосфоліпідів, зниження активності Na^+/K^+ -АТФази та інших білків-перенощиків, інкорпорації холестерину в клітинні мембрани, що різко знижує їх текучість. Порушуються також функції мембран клітин нирок, еритроцитів, тромбоцитів та інших органів, що призводить до розвитку системних уражень при холестази.

Затримання 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 та 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 циркулюючих імунних комплексів, утримання Ig A і Ig.

Проводять патогенетичне і симптоматичне лікування ВПХ з урахуванням нез'ясованої етіології. З препаратів, які впливають на визначені ланки патогенезу холестази, нині використовують два: S-адеметіонін («Гептрал») і урсодезоксихолеву кислоту (УДХК), яка представлена на фармацевтичному ринку низкою препаратів («Урсофальк», «Урсосан», «Урсолізин», «Холудексан», «Урсохол»).

S-адеметіонін — біологічно активна речовина, яка наявна у всіх тканинах організму, але в найвищій концентрації — у печінці. S-аденозил-L-

метіонін бере участь у трьох важливих метаболічних процесах в організмі людини: трансметилуванні, транссульфуруванні і амінопропіліруванні. В цих реакціях він виступає або як донор метильної групи, або як індуктор ферментів. Результати різнобічної дії S-аденозил-L-метіоніну на метаболізм стали підставою для його застосування в гепатології для профілактики і лікування внутрішньопечінкового холестазу, захисту печінки від гепатотоксичних речовин, алкоголю, наркотиків, медикаментозних засобів, інфекційних агентів.

Крім того, було звернуто увагу на те, що адеметіонін — головне джерело метильних груп в головному мозку. Головним чином він бере участь у реакціях синтезу біологічних поліамінів, які відіграють важливу роль у передачі нейрогуморальних сигналів і регенерації нервів. До того ж у головному мозку адеметіонін виявляє антитоксичну активність. Слід наголосити, що метаболізм екзогенного адеметіоніну, який входить до складу препарату «Гептрал», відбувається тим же шляхом, що і в ендогенного адеметіоніну. Це було доведено багаточисленними експериментальними та клінічними дослідженнями. Всі ці ефекти адеметіоніну лежать в основі його виняткової антидепресивної активності, яка відома вже більше ніж 25 років.

Адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін, «Гептрал») — єдиний сучасний безпечний препарат, який покращує метаболізм печінкових клітин з антидепресивною активністю. Про це свідчать результати відкритого контрольованого дослідження, яке проводилося більше ніж у 40 медичних центрах на 640 хворих із внутрішньопечінковим холестазом (цироз печінки — 309 хворих, хронічний вірусний гепатит — 190 хворих, первинний біліарний цироз — 16 хворих, первинний склерозуючий холангіт — 14 хворих), котрі отримували аденозилметіонін за однією з двох схем: по 500 мг щоденно внутрішньом'язово або по 800 мг/добу внутрішньовенно протягом 15 днів.

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 відповідна реакція спостерігалась у 61 і 62 % хворих відповідно. Шкірна сверблячка зменшилась або зникла зовсім у 74 % пацієнтів із внутрішньом'язовим введенням препарату і у 69 % хворих із внутрішньовенним шляхом введення «Гептралу». Зниження або повне зникнення втоми у хворих на хронічні захво-

рювання печінки спостерігалось відповідно у 72 і 69 % хворих. Отримані результати свідчать про ефективність короткострокового лікування аденозилметіоніном хворих із внутрішньопечінковим холестазом на тлі хронічних захворювань печінки, причому обидві схеми мали досить ефективну відповідну реакцію [10].

N. Roncaglia та співавт. в контрольованому рандомізованому дослідженні порівняльної ефективності урсодезоксихолевої кислоти та адеметіоніну у 46 хворих з холестазом вагітних дійшли висновку, що обидва препарати мають однакову ефективність щодо шкірної сверблячки.

С. Д. Подимова та співавт. застосовували адеметіонін для лікування хворих на хронічні захворювання печінки із синдромом внутрішньопечінкового холестазу (хворі на цироз печінки — 23 пацієнти, хронічний вірусний гепатит — 9 хворих). Етіологічні фактори цирозу: вірусний гепатит С — у 3 хворих, алкогольний — у 2, змішаний — у 2, первинний біліарний — у 16. Раніше для лікування внутрішньопечінкового холестазу усі 16 хворих 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 рівнів білірубіну та активності лужної фосфатази в 2 і більше разів порівняно з нормою. Курс лікування складав 16 внутрішньовенних інфузій «Гептралу» в дозі 800 мг/добу і 16 днів перорального застосування препарату по 1600 мг/добу.

При аналізі результатів дослідники отримали чіткий позитивний ефект адеметіоніну на інтенсивність астеничного синдрому, який наприкінці лікування зникав у 54 % хворих і зменшувався у інших. Шкірна сверблячка повністю зникла у 22 % хворих, які мали її до початку терапії, і зменшувалась в інтенсивності у 31 %. Дослідники відзначали, що через 2–3 тижні 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 в зниженні рівня білірубіну, активності лужної фосфатази і глутамілтранспептидази. Так, рівень загального білірубіну у хворих знизився у 1,3 разу, прямого — в 1,5 разу. Найбільше зниження припало на фазу внутрішньовенного введення препарату. Наприкінці курсу лікування спостерігалось зниження головних показників холестазу — гамма-глутамілтранспептидази і

лужної фосфатази, відповідно у 1,5 і 1,4 разу. Найбільше зниження активності ферментів холестази дослідники спостерігали у другому періоді лікування, коли «Гептрал» хворі приймали перорально [5].

Цікаві результати отримали Т. Di. Perri та співавт. при проведенні відкритого мультицентрового дослідження впливу адеметіоніну на якість життя у 371 хворого на хронічний гепатит і компенсований цироз печінки після 2 тижнів внутрішньом'язового введення «Гептралу» та подальшого його 6-тижневого перорального прийому. Результати показали, що застосування адеметіоніну призвело до поліпшення клінічних і біохімічних показників, а також до поліпшення параметрів якості життя у хворих на хронічні захворювання печінки. Вже перший курс терапії адеметіоніном статистично вірогідно покращував показники якості життя. Наступні курси лікування «Гептралом» демонстрували тенденцію до підвищення відсотка хворих з покращеним сприйманням якості життя. Негативні ефекти при застосуванні адеметіоніну дослідниками або не спостерігались, або були незначними [11].

При алкогольному ушкодженні печінки спостерігається 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 були отримані в експериментальних дослідженнях при ушкодженні печінки, спричиненому етанолом або чотирихлористим вуглеводом. Ключовим моментом для розуміння порушень обміну метіоніну стало визначення у хворих на цироз печінки зниження активності ферменту метил-аденозилтрансферази (МАТ) — синонім S-адеметіонінсинтетази (SAME-S) — на 50 % порівняно з контрольною групою. Ці знахідки були підтверджені на багатьох експериментальних моделях алкогольного та токсичного ушкодження печінки у мишей та бабуїнів. Із сучасних позицій адеметіонін сприймають не тільки як продукт метаболізму метіоніну, а і як клітинний фактор, або перемикач, який регулює важливі печінкові функції, такі як регенерація, диференціювання, чутливість до ушкодження [14].

Встановлено, 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 оральне застосування SAME може збільшувати концентрацію глу-

татіону в печінковій тканині. Препарат відновлює порушений транспорт глутатіону з цитозолу через мітохондріальну мембрану. В експериментальних моделях ушкодження печінки і в моноцитах крові хворих на алкогольний цироз С. J. McClain, D. B. Hill, Z. Song показали, що адеметіонін знижує продукцію прозапальних цитокінів і фактора некрозу пухлини (TNF- α).

За експериментальними результатами було проведено відоме дослідження Mato для оцінки ефективності лікування адеметіоніном (1,2 г/добу) у 123 хворих на алкогольний цироз печінки. Це подвійне сліпе рандомізоване плацебоконтрольоване мультицентрове дослідження тривало 24 місяці. 84 % хворих мали гістологічне підтвердження діагнозу, 75 хворих за тяжкістю цирозу були зараховані до класу А за Чайлдом — П'ю — до класу В і 8 — до класу С.

Ефективність лікування оцінювали на підставі показників виживаності чи проведення пересадки печінки за період менше ніж 2 роки. Загальна смертність склала наприкінці дослідження 16 % у групі прийому адеметіоніну і 30 % у групі плацебо, хоча різниця була статистично недостовірною. При виключенні з групи з прийомом адеметіоніну хворих з прогресивним цирозом печінки (клас С) показник загальна смертність/пересадка печінки став достовірно вищим у групі плацебо порівняно з хворими, які приймали адеметіонін ($p = 0,046$). Ці результати підтверджують, що тривале застосування адеметіоніну може покращити виживаність або подовжити строки пересадки печінки у хворих з алкогольним цирозом, особливо в стадії компенсації і субкомпенсації.

Більше того, було показано, що лікування адеметіоніном безпечно, бо такі побічні ефекти, як нудота, відрижка, діарея, безсоння, хоча і спостерігались, але їх частота була однаковою з групою плацебо.

Таким чином, застосування адеметіоніну у хворих на алкогольну хворобу печінки зменшує ушкодження за рахунок попередження зниження рівня ендогенного SAME і глутатіону. Оптимальне призначення адеметіоніну хворим з компенсованим та субкомпенсованим цирозом та більш легкими формами алкогольної хвороби печінки. Лікування повинне бути тривалим, від кількох місяців до року і більше, це покращує життєвий прогноз хворих на алкогольну хворобу печінки.

Адеметіонін або сульфаденозил-L-метіонін — лікарська речовина з біохімічними ефектами та розподіленням у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Бере участь у важливих біоло-

гічних процесах як донор метильної групи у багатьох реакціях трансметилування, як попередник біохімічних тіолових сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А) — у реакціях транссульфування. Перенесення метильних груп (трансметилування) 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 вже у дорослих він поступово знижується й стає дуже низьким в осіб літнього віку. У пацієнтів із депресивним синдромом вміст адеметіоніну у спинномозковій рідині низький. Експериментальні дані, отримані у тварин та людей, виявили, що адеметіонін здатен проникати через гематоенцефалічний бар'єр, спричинюючи підвищення рівня останнього у спинномозковій рідині. Високі концентрації адеметіоніну впливають на процеси трансметилування, які є дуже важливими у мозковій тканині, завдяки впливу на метаболізм катехоламінів (адреналіну, норадреналіну), індоламінів (серотоніну, мелатоніну) та гістаміну. Лікування адеметіоніном підвищує обмін деяких нейромедіаторів, таких як серотонін та норадреналін.

Інша важлива фармакологічна дія адеметіоніну відбувається на рівні мембран нервових клітин, необхідний вміст води в яких залежить від метилування 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 належне метилування фосфоліпідів і рецепторну функцію.

Аналіз літературних даних та метааналіз клінічних даних виявив, що адеметіонін є ефективним антидепресантом у хворих із різноманітними 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 підлягає тим самим процесам метаболізму в організмі, що й ендогенна речовина (трансметилування, транссульфування, декарбоксілювання тощо).

Препарат «Гептрал» має такі клініко-біохімічні властивості: стимулює регенерацію та проліферацію гепатоцитів, підвищує синтез метіоніну, цистеїну та глутатіону. Він швидко та ефективно інактивує токсини, реалізує детоксикаційний ефект. За участю «Гептралу» 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.

Особистий досвід застосування «Гептралу» у хворих на хронічні захворювання печінки з внутрішньопечінковим холестазом базується на результатах лікування 46 хворих. Серед них цироз печінки був встановлений у 29 хворих, хронічний вірусний гепатит — у 12 хворих, первинний біліарний цироз — у 5 хворих. Курс лікування складав 4 тижні, 2 тижні препарат «Гептрал» вводили внутрішньовенно в дозі 800 мг на добу, потім протягом 2 тижнів препарат «Гептрал» хворі приймали перорально в дозі 1200 мг на добу.

Аналізуючи отримані результати, слід відзначити позитивний клінічний та біохімічний ефект. Так, інтенсивність астеничного синдрому наприкінці лікування зменшилась у 62 % хворих. Шкірна сверблячка повністю зникла у 19 % хворих, які мали цей симптом на початку лікування, та зменшилась в інтенсивності у 29 % обстежених хворих. Біохімічні показники також мали позитивну динаміку. Так, рівень загального білірубіну знизився в цілому у 1,4 разу, лужної фосфатази — у 1,6 разу. Наприкінці курсу лікування «Гептралом» активність амінотрансфераз знизилась в цілому у 1,2 разу й у 48 % обстежених хворих досягла нормальних значень. На тлі застосування «Гептралу» у 48 % обстежених хворих вже на 5-ту добу спостерігалось покращення настрою, нормалізувався сон та апетит. По завершенні курсу лікування 67 % хворих відзначали покращення 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, при цьому не залежати від гастроентерологічної патології. Але в будь-якому разі депресія посилює симптоматику, поглиблює перебіг захворювання та значно ускладнює її лікування. Це призводить до більш частого звернення хворих по медичну допомогу, погіршує перебіг захворювання, негативно впливає на клінічну картину, різко зменшує ефективність терапії.

Так, при хронічній печінковій енцефалопатії часто виникають епізоди депресії, які змінюються епізодами гіпоманії і психоемоційного збудження. У хворих на хронічний вірусний гепа-

тит може розвинутися астенодепресивний синдром. У деяких дослідженнях реєструється підвищена частота 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 високим розповсюдженням наркологічної залежності та ефектами інтерферонотерапії, яка може спровокувати не тільки депресію, а й психоневрологічні розлади.

Слід зазначити, що призначення антидепресантів часто призводить до небажаних ефектів, а саме: зниження апетиту, нудоти, діареї, закріпів. Іншим достатньо важливим побічним ефектом є зниження сексуальної функції. Застосування антидепресантів, таких як флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, має такі небажані ефекти: послаблення ерекції, порушення еякуляції, часткова або повна аноргазмія.

Тому особливе місце щодо гепатотропного ефекту посідає нейрометаболічний стимулятор з тимоаналептичною дією — адеметіонін. Метааналіз багатьох клінічних досліджень показав, що препарат «Гептрал» має суттєву гепатопротективну дію, володіє детоксикаційними, антиоксидантними, антифіброзувальними та нейропротективними якостями [3, 4]. Крім того, що «Гептрал» показаний при захворюванні печінки з внутрішньопечінковим холестазом, енцефалопатією вторинного генезу, він застосовується і при абстинентному синдромі. Так, призначення «Гептралу» хворим з опіюдною наркоманією, яка супроводжується ураженням печінки, сприяє регресії клінічних виявів абстиненції, покращенню функціонального стану печінки. Антидепресивна активність адеметіоніну вивчається понад 20 років. Однак загальна концепція, яка б детально пояснила механізм антидепресивної дії цього препарату, до цього часу не розроблена. Тому слід захищувати адеметіонін до атипичних антидепресантів, а його нейрофармакологічну дію пов'язувати зі стимулюванням синтезу нейромедіаторів [7, 8].

Як свідчать результати 19 порівняльних клінічних досліджень, встановлено вірогідне перевищення антидепресивної дії адеметіоніну («Гептрал») на 38–60 % над активністю плацебо і аналогічну інтенсивність його дії з антидепресивними ефектами стандартних три- і гетероциклічних антидепресантів — іміпраміну, дезипраміну, амітриптиліну та інших — при практично повній відсутності побічних ефектів. Антидепресивна активність препарату виявляється поступово, починаючи з 7-ї доби лікування, і стабілізується протягом другого тижня лікування [12, 13].

Багаточисленні наукові дослідження виявили, що адеметіонін може бути застосований 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 в охороні здоров'я та якості (AHRQ). Цей звіт базувався на даних літератури про застосування адеметіоніну для лікування депресії, остеоартриту і хвороб печінки, опублікованих до 2000 р. Були опубліковані результати 102 досліджень: 47 досліджень застосування адеметіоніну при депресії, 14 — при остеоартриті та 41 — при хворобах печінки. Результат метааналізу цих досліджень свідчить, що адеметіонін ефективніший, ніж плацебо, для зменшення симптомів депресії, болю при остеоартриті, свербіжну при холестазі вагітних і внутрішньопечінковому холестазі. Адеметіонін ефективніший, ніж плацебо, у зниженні рівня білірубину в сироватці крові при холестазі вагітних і внутрішньопечінковому холестазі. Застосування адеметіоніну було еквівалентне стандартній терапії депресії та остеоартриту.

Досвід перорального і парентерального застосування адеметіоніну, накопичений протягом більше ніж 20 років, показав, що цей препарат ефективний у лікуванні внутрішньопечінкового холестазу при хворобах печінки, вагітності та інших хронічних захворювань печінки. До сьогодні понад 2700 пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом та/або хронічними захворюваннями печінки брали участь у клінічних дослідженнях адеметіоніну і 1983 з них були проліковані цим препаратом. У більшості цих досліджень адеметіонін порівнювався з плацебо через майже повну відсутність альтернативної терапії. Майже в 90 % випадків холестатичний компонент був пов'язаний з хронічними хворобами печінки. Решта пацієнтів страждали на алкогольне ураження печінки, гострий і хронічний гепатит або внутрішньопечінковий холестаза вагітних. Параметри ефективності, що використовувалися в клінічних дослідженнях, включали основні суб'єктивні симптоми холестазу (свербіж, жовтяниця, втома, відновлення доброго 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, холестазі вагітних та алкогольному цирозі. Ефективність внутрішньовенного або

внутрішньом'язового введення адеметіоніну помітна через 1–2 тижні терапії, тоді як призначення адеметіоніну перорально підходить для підтримувальної терапії.

В одному тривалому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 123 чоловіків і жінок з алкогольним цирозом печінки було виявлено, що застосування адеметіоніну в дозі 1200 мг/день протягом 2 років може покращувати виживаність і подовжувати період до необхідності трансплантації печінки ефективніше, ніж плацебо. В цілому смертність або необхідність трансплантації печінки в кінці дослідження зменшилася 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 вираженою хворобою печінки.

Адеметіонін призначався перорально або парентерально для лікування депресії. Результати з кількох оглядових статей щодо ефективності адеметіоніну в лікуванні депресивних порушень і метааналізу клінічних досліджень показують, що адеметіонін у дозі 200–1600 мг/день 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 плацебо і є подібною до трициклічних антидепресантів. Антидепресивний ефект швидкий і виявляється протягом 5–7 днів лікування без побічних ефектів, зокрема антихолінергічних реакцій. Адеметіонін сумісний з іншими антидепресивними препаратами, зокрема трициклічними антидепресантами та інгібіторами MAO [7].

Ефективність лікування адеметіоніном була оцінена в 7 клінічних дослідженнях, що 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 (внутрішньовенно, внутрішньом'язово або перорально) було ефективне в лікуванні внутрішньопечінкового холестазу вагітних зі зменшенням свербіжжя та покращенням біохімічних параметрів.

УДХК як третинна гідрофільна нетоксична жовчна кислота стимулює екзоцитоз з гепатоцитів токсичних гідрофобних жовчних кислот (хо-

левої, дезоксихолевої, літохролевої), пригнічує всмоктування жовчних кислот у кишечнику, індукує холерез, приводячи до збільшення пасажу жовчі і стимуляції виведення токсичних жовчних кислот через кишечник. Крім того, УДХК спроможна вбудовуватися у фосфоліпідний бішар клітинної мембрани, стабілізуючи її структуру і захищаючи гепатоцит від травмивного впливу. Поряд з цим УДХК інгібує синтез холестерину в печінці і його всмоктування в кишечнику, зменшує літогенність жовчі, сприяє розчиненню холестеринових конкрементів, а також має жовчогінний ефект унаслідок так званого холегепатичного шунта УДХК (повернення з каналців до базолатеральної поверхні гепатоциту через перибіліарні сплетіння). Важливою властивістю УДХК є спроможність впливати на імунологічні процеси, які виявляються зниженням концентрації токсичних Т-лімфоцитів, експресією дипептидилпептидази IV, зменшенням підвищеного утримання еозинофілів і утворенням інтерлейкіну-2). Викладені вище механізми дії УДХК і послугували патогенетичним обґрунтуванням для застосування її в терапії хронічного холестатичного гепатиту [4].

Численні багатоцентрові дослідження свідчать, що застосування в терапії хронічного холестатичного гепатиту УДХК призводить до зменшення клінічних виявів захворювання, покращує лабораторні показники і гістологічну картину печінки. Особливо ефективно застосування УДХК при лікуванні хворих з прециротичними стадіями захворювання. При цьому сповільнюється прогресування хвороби, попереджується розвиток ускладнень, поліпшується якість життя хворих. Препарати УДХК («Урсофальк», «Урсосан», «Урсолізин», «Холудексан», «Урсохол») призначаються в дозі по 15 мг на 1 кг маси тіла хворого, що в середньому складає 2–3 капсули на добу, протягом тривалого часу [4–6].

Таким чином, публікації про клінічні дослідження адеметіоніну й УДХК та особистий досвід свідчать про ефективність цих препаратів при хронічних захворюваннях печінки із синдромом внутрішньопечінкового холестазу. У більшості хворих спостерігається зниження інтенсивності шкірної сверблячки та покращення біохімічних критеріїв внутрішньопечінкового холестазу, що пов'язано з антихолестатичним ефектом SAMe. На тлі лікування цими препаратами наявна позитивна динаміка синдрому цитолізу. Ефективність препаратів не знижується під час повторних курсів лікування, при цьому спостерігається покращення більшості параметрів якості життя.

Список літератури

1. Коломоец А. В., Усенко Л. В., Кобеляцкий Ю. Ю., Мосенцев Н. Ф. Эффективность и безопасность гептрала (адметионина) у больных с тяжелым сепсисом на фоне острых и хронических заболеваний печени // Укр. журн. експ. мед. — 2008. — № 4. — С. 39—43.
2. Мубаракшина О. А. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования // Мед. вестник. — 2008. — № 34.
3. Оковитый С. В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Практик. — 2002. — № 3.
4. Передерий В. Г., Чернявский В. В., Шипулин В. П. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 3. — С. 81—83.
5. Подымова С. Д., Надинская М. Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Клин. мед. — 1998. — № 10. — С. 45—48.
6. Подымова С. Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций // Consillium Medicum, приложение № 2, гастроэнтерология. — 2004. — С. 3—6.
7. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов 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. 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.
10. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial // Curr. Ther. Res. — 1999. — Vol. 60, 6. — P. 335—348.
11. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. A multicenter study // Gastroenterol. Int. — 1999. — Vol. 12, N 2. — P. 62—68.
12. Burrows R. F., Clavisi O., Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy // Cochran Database Syst. Rev. — 2001. — 4. — CD000493.
13. Galan A. I., Minoz M. E., Palomero J., Moreno C., Jimenez R. Role of S-adenosylmethionine on the hepatobiliary homeostasis of glutathione during cyclosporine a treatment // J. Physiol. Biochem. — 2000. — 56. — P. 189—200.
14. McClain C. J., Hill D. B., Song Z. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease // Alcohol. — 2002. — 27. — P. 185—192.

В. М. Чернова, И. Э. Кушнир

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Патогенетические механизмы и терапевтические аспекты внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени

Освещена современная концепция развития внутрипеченочного холестаза. Представлены результаты многоцентровых исследований по изучению препарата «Гептрал» и урсодезоксихолевой кислоты у больных с хроническими заболеваниями печени с синдромом холестаза.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, адметионин, урсодезоксихолевая кислота, диффузные заболевания печени.

V. M. Chernova, I. E. Kushnir

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Pathogenic mechanisms and therapeutic aspects of intrahepatic cholestasis at chronic diseases of liver

In the article the modern concept of development of intrahepatic cholestasis. The results of multicenter studies of the drug Heptral and ursodeoxycholic acid patients with chronic liver disease with cholestasis syndrome have been presented.

Key words: intrahepatic cholestasis, ademetionine, ursodeoxycholic acid, diffuse liver diseases.

Контактна інформація

Чернова Валентина Михайлівна, к. мед. н., ст. наук. співр.
61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а. Тел. (57) 373-90-59

Стаття надійшла до редакції 7 жовтня 2013 р.