

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Распространенность в Российской Федерации неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) стремительно растет пропорционально увеличению числа больных с ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом и т. п. Начинаясь незаметно и часто протекающее бессимптомно заболевание прогрессирует, являясь впоследствии основной многочисленных грозных осложнений. Какими современными терапевтическими инструментами для уменьшения степени активности заболевания печени и предупреждения развития осложнений располагают врачи-гастроэнтерологи?

Об этом мы беседуем с заслуженным врачом Российской Федерации, ведущим научным сотрудником отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра, доктором медицинских наук, профессором Ларисой Арсентьевной Звенигородской.

EXPERIENCE OF USING ADEMETHIONIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Russian Federation is increasing rapidly in proportion to the increase in the number of patients with obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, et al. The incipient and often asymptomatic disease progresses, which forms the basis for numerous threatening complications. What modern therapeutic tools to reduce the degree of liver disease activity and prevent the development of complications do the gastroenterologists have?

We are talking about this with the Honoured Doctor of the Russian Federation, the leading researcher of the Department of Endocrine and Metabolic Disorders of the Moscow Clinical Research and Practical Center, Doctor of Medicine, Professor Larisa Arsentievna Zvenigorodskaya.

– Лариса Арсентьевна, насколько распространена НАЖБП в настоящее время? Каково современное представление об этой патологии?

– НАЖБП в настоящее время признана самым распространенным заболеванием в гепатологии и является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. НАЖБП представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (т. е. с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом с возможностью перехода в цирроз). В 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертонии, сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе. Согласно прогнозам ВОЗ, НАЖБП к 2020 г. будет занимать первое место в структуре заболеваний печени. Трансплантация печени у больных с циррозом в исходе НАЖБП в настоящее время занимает второе место по частоте после трансплантации при циррозе печени вирусной этиологии. У пациентов с НАЖБП смертность в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии, отмечается повышенный риск таких осложнений трансплантации печени, как сепсис, отторжение трансплантата, а также риск острых коронарных событий и развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.



Л.А. Звенигородская

Представление о НАЖБП трансформировалось в последние годы. Клиницисты привыкли относиться к этому заболеванию как к безобидному, связанному с избыточным весом и не несущему в себе особых осложнений, угрожающих здоровью пациента. В редкой истории болезни мы не увидим УЗИ-заключения – «стеатоз печени» или «жировая дистрофия печени». Практикующие врачи в большинстве случаев не придают этому особого значения. Однако, как показали исследования последних лет, НАЖБП является осно-

вой полиморбидности, рассматривается как неотъемлемый компонент метаболического синдрома (МС), который представляет собой комплекс нарушений углеводного и липидного обмена, связанных между собой общими патогенетическими механизмами, приводящими к инсулинорезистентности (ИР).

Связь НАЖБП и сахарного диабета 2-го типа давно является предметом многочисленных дискуссий среди эндокринологов и гастроэнтерологов. Известно, что реализация инсулинорезистентности (ИР) осуществляется, прежде всего, на уровне гепатоцита. При нарушении функционального состояния гепатоцита, развитии воспаления значительно снижается активность многих белков-транспортёров, в первую очередь происходят нарушения в мембранных белках-транспортёрах глюкозы, что приводит к развитию ИР, провоцирующей развитие системной сосудистой воспалительной реакции.

С НАЖБП связывают и развитие тяжелых форм течения СД, ССЗ и рисков, например острого коронарного синдрома, тяжелого течения ИБС, гипертонической болезни и др. НАЖБП протекает бессимптомно, не имеет четкой клинической картины, потому пациенты обращаются к врачу, когда уже имеется фиброз либо отмечается высокая степень активности заболевания, то есть присутствуют серьезные осложнения.

НАЖБП в настоящее время признана самым распространенным заболеванием в гепатологии и является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

Что собой представляет стеатогепатит? Первая стадия НАЖБП – стеатоз – обратима. Вторая – стеатогепатит – требует назначения гепатопротекторов, устранения причин и условий, которые привели к заболеванию. Промежуточная стадия – фиброз и, наконец, цирроз. Воздействовать на фиброз достаточно сложно, т. к. его прогрессирование – это медленный процесс, и не всегда возможно отследить переход фиброза в первую, вторую или третью степень. Поэтому задача клинициста – наиболее ранняя диагностика НАЖБП на стадии стеатоза печени.

Термин НАСГ (неалкогольный стеатогепатит) был впервые применен в 1980 г. J. Ludwigetal, изучавшим характер изменений в печени больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, не имевших в анамнезе указаний на прием алкоголя в гепатотоксических дозах. В то же время у этих больных при морфологическом исследовании ткани печени были выявлены признаки, характерные для алкогольной болезни печени. Сочетание двух основных диагностических критериев – признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкогольного анамнеза – дало основание предложить для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит». До этого для обозначения подобных изменений в печени использовали термины «псевдоалкогольный гепатит», «диабетический гепатит», «стеатонекроз», «гепатит с жировой дистрофией печени».

– Каковы особенности патогенеза НАЖБП?

– Определенную роль в патогенезе НАЖБП играет снижение синтеза и нарушение транспорта желчных кислот, что связано с повреждением мембран гепатоцитов и ингибированием ферментных систем и воспалением. Дисбиотические нарушения в кишечнике приводят к активации процессов хронического, субклинически протекающего воспаления. Эти процессы оказывают влияние на иммунную систему. Провоспалительные цитокины – это интерлейкины 6 и 8 и ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа). ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином, секретруемым в основном макрофагами, преимущественно жировой ткани, и обладающим ауто- и паракринными эффектами. Многие исследователи рассматривают

ФНО- α как медиатор инсулинорезистентности при ожирении. У пациентов с НАСГ обнаружена экспрессия ФНО- α не только в жировой ткани, но и в печени, что проявляется более высокими плазменными концентрациями ФНО- α . ФНО- α активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF- κ B) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора I типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности ГЛЮТ4 и фосфоинозитол-3-киназы и, таким образом, к снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию инсулинорезистентности. Активация NF- κ B стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза. Также ФНО- α способствует повышению экспрессии и синтеза белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов.

Таким образом, ФНО- α оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, ведущий к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП.

Кроме того, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, населяющих толстую кишку, выделяют определенные вещества (эндотоксин, оксид азота, некоторые короткоцепочечные жирные кислоты), которые негативно влияют на функцию гепатоцита и поддерживают хроническое системное воспаление.

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие процессы фиброгенеза путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF).

В 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе. Согласно прогнозам ВОЗ, НАЖБП к 2020 г. будет занимать первое место в структуре заболеваний печени

Важная роль в патогенезе НАЖБП и ее прогрессировании принадлежит функциональной активности печеночного фарнезоидного X-рецептора (FXR). Фарнезоидный X-рецептор является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы, чувствительность к инсулину периферических тканей, влияет на белок множественной лекарственной устойчивости.

Значимую роль играет дисфункция эндоканнабиноидной системы. На фоне стрессовой реакции возникает полиотпная рецепторная резистентность и к инсулину, и к действию многих лекарственных препаратов, применяемых в коррекции нарушений углеводного обмена, лечения атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии. Это ключевые факторы развития НАЖБП.

В настоящее время активно изучается т. н. энтерогапатическая ось патогенеза НАЖБП. На уровне энтероцита также происходят метаболические нарушения, связанные с активностью так называемых толл-подобных рецепторов 3, CD283. TLR3 – мембранный белок, относится к группе толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета. TLR3 играют важную роль в реализации хронического системного воспаления и патогенезе НАЖБП.

При длительном приеме УДХК врач должен контролировать активность печеночных трансаминаз. В таком случае более целесообразно назначение адеметионина как естественного компонента организма

Однако, несмотря на внедрение новых методов диагностики, диагноз НАЖБП – это диагноз исключения. Без пункционной биопсии печени отличить НАЖБП от других метаболических заболеваний, в частности от алкогольной жировой болезни, лекарственного или токсического гепатита, достаточно сложно. «Золотым стандартом» диагностики является пункционная биопсия печени. Все диагностические методы, которые сейчас используются в клинике, в т. ч. фибромакс, фиброскан, это не что иное, как иерархический кластер-анализ, когда из множества признаков выбираются наиболее информативные, повторяющиеся при каком-то предполагаемом заболевании. Эти исследования далеко не всегда дают основание исключить НАСГ. Американская ассоциация по изучению печени признает единственно достоверным критерием пункционную биопсию печени, хотя это и инвазивный метод. Те изменения печени, которые имеются у пациентов с НАСГ и СД 2-го типа, не встречаются ни при каком другом заболевании. У больных НАСГ и СД2 в 90% случаев выявляется синдром «оптически пустых ядер» и перигепатоцеллюлярный фиброз.

Не буду перечислять все патогенетические механизмы развития НАЖБП, но отмечу, что у больных с НАЖБП, особенно при наличии СД 2-го типа, развивается множественная рецепторная резистентность. Это отличает НАЖБП от других метаболических заболеваний печени. Из-за множественной лекарственной резистентности пока не найден препарат с доказанной высокой эффективностью при данной патологии. НАЖБП – это метаболическое заболевание с устойчивой «метаболической памятью», которую практически невозможно разрушить. Были попытки применения обетихолево́й кислоты, которая является лигандом к FXR. Зарубежные исследования

показали ее высокую эффективность, но в то же время отмечалось повышение общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП), что явилось значимым отрицательным фактором. В России препарат не применялся и не зарегистрирован на фармацевтическом рынке.

– *Что подразумевает современная стратегия терапии НАЖБП?*

– Прежде всего, важна своевременная диагностика НАЖБП. Сегодня мы не располагаем ни одним специфическим достоверным диагностическим критерием, кроме пункционной биопсии печени. Большое значение имеют правильно собранный анамнез и стратификация факторов риска развития НАЖБП. Для того чтобы исключить алкогольную болезнь печени, необходим тщательный опрос больного, его ближайших родственников, а также лечащего врача поликлиники, где наблюдается больной.

Что сегодня обязан делать клиницист для ранней диагностики? Учитывать факторы риска развития НАЖБП: избыточный вес, дислипидемию, наличие СД в семье, желчекаменной болезни, которая не может быть отдельным заболеванием без предшествовавшего нарушения липидного и холестерина обмена, наследственность, т. е. циррозы печени неуточненной этиологии, ставшие причиной смерти родственников.

Если говорить о скрининге, это исключение алкогольных и вирусных заболеваний печени, исследование трансаминаз, соотношения АСТ/АЛТ, выявление повышения гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы, увеличения показателей ГГТП и ЩФ без выявленных других причин, наличия дислипидемии, в частности повышения ОХ и ХЛПНП, повышения триглицеридов (ТГ), скрытого нарушения толерантности к глюкозе. Имея такое сочетание биохимических маркеров и исключив все другие формы поражения печени, мы вправе заподозрить НАЖБП. Еще одна трудность диагностики НАЖБП – это наличие сопутствующих заболеваний и приема ряда лекарственных препаратов с возможными побочными эффектами. Это касается больных с ожирением, СД, ССЗ, дислипидемией.

Приведу клинический пример: *больной М. 55 лет с СД 2 типа, длительность заболевания более 10 лет, с сопутствующей гипертонической болезнью, дислипидемией, остеохондрозом. Пациент принимает 5 препаратов: метформин в течение 2 лет в дозе 2000 мг/сут, статины в дозе 20 мг/сут, гипотензивные препараты (периндоприл 5 мг/сут, лозартан 50 мг/сут), диуретики (фуросемид 40 мг ч/день). При обследовании у больного выявлена гепатомегалия, повышение АСТ и АЛТ до 3 норм, повышение ЩФ, ГГТП до 2 норм. Маркеры вирусных заболеваний печени (В, С, ТТ, G) отсутствуют. При УЗИ отмечено увеличение размеров печени, признаки стеатоза. Фиброскан – степень фиброза F-1. Такое заключение не является диагнозом, и в данной ситуации диагностика заболевания печени предполагает проведение пункционной биопсии.*

Бывают и более тяжелые ситуации, когда пациент перенес аортокоронарное шунтирование или стентирование венечных артерий, когда сохраняется дислипидемия и имеется трехкратное повышение трансаминаз. Какова должна быть лечебная тактика? В таких ситуациях нужно назначить комбинацию статинов с эзетимибом и терапию сопровождения, т. е. мы обязаны назначать гепатопротекторы.

– *Какие препараты используются для лечения НАЖБП?*

– Важно отметить, что до сих пор ни один препарат не одобрен FDA как средство лечения НАЖБП. Достоверно доказано, что наиболее выраженный эффект может дать только изменение образа жизни. Даже бариатрические технологии и различные шунтирующие операции у некоторых больных могут впоследствии приводить к прогрессированию фиброза.

Больным с НАЖБП и СД 2-го типа целесообразно назначение адеметионина курсами 800–1200 мг длительностью 3–4 недели 2–3 раза в год

Тем не менее в арсенале клинициста есть множество препаратов, которые я бы разделила на группы с заведомо известным механизмом действия. Это адеметионин, препараты урсодезоксихолевой кислоты, таурин, эссенциальные фосфолипиды и L-карнитин. Они имеют гепатопротективные эффекты: дефиброзирующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий, мембранопротективный и т. д. Опыт лечения больных с метаболическим синдромом убеждает в необходимости отдавать предпочтение препарату с доказанным в результате многоцентровых исследований механизмом действия. Я считаю, что клиницист должен видеть и понимать точку приложения препарата, который он назначает, а не руководствоваться общими рекомендациями. У каждого из перечисленных лекарств есть своя ниша. Если говорить о препаратах урсодезоксихолевой кислоты, то их ниша – холестатические заболевания печени, при приеме препарата в дозировке 15 мг на 1 кг веса в течение 6–8 недель наблюдается выраженный положительный эффект. Если же говорить об УДХК как о гепатопротекторе, то назначать препарат нужно с осторожностью. В инструкции по медицинскому применению есть информация о возможных побочных эффектах, таких как повышение печеночных трансаминаз. Поэтому при длительном приеме УДХК врач должен контролировать активность печеночных трансаминаз. В таком случае более целесообразно назначение адеметионина как естественного компонента организма.

– *Каковы фармакологические эффекты и клинические возможности адеметионина в лечении НАЖБП?*

– Адеметионин применяется уже много лет. Это препарат скорой помощи для больных с алкогольными и

лекарственными гепатитами, с умеренными холестатическими заболеваниями. Содержание в организме естественного адеметионина, синтезирующегося преимущественно в печени, резко снижается при заболеваниях этого органа, поэтому его применение в виде лекарственного препарата понятно. Адеметионин уменьшает системное воспаление и снижает токсическое действие лекарственных препаратов и алкоголя. В терапии алкогольных гепатитов важно, что адеметионин обладает антидепрессивным действием. Он также подходит и для наркозависимых пациентов. Кроме того, особенность адеметионина заключается в том, что он активирует систему глутатиона. Глутатион – естественный антиоксидант, защищающий не только клетки печени, но и нейроны и миокардиоциты. УДХК обладает другими преимуществами, но она в меньшей степени связана с системой глутатиона. В настоящее время много больных, получающих лучевую и химиотерапию. У них нередко развиваются токсические и лучевые гепатиты. В таких случаях активация системы глутатиона приобретает особую значимость, и препаратом выбора является, конечно, адеметионин. Отдельно нужно сказать о больных с СД. Если у них есть холестатические поражения печени, обусловленные длительным приемом метформина и статинов, мы можем использовать комбинацию препаратов УДХК и адеметионина. Раньше обсуждалось лечение НАЖБП метформином. Эта практика себя не оправдала, т. к. длительный прием метформина может приводить к повышению трансаминаз. В этой ситуации важно понять, чем обусловлено повышение ферментов печени: приемом препарата или же это естественное течение болезни, связанное с инсулинорезистентностью, или же так проявляется побочное действие лекарств.

Особенность адеметионина заключается в том, что он активирует систему глутатиона. Глутатион – естественный антиоксидант, защищающий не только клетки печени, но и нейроны и миокардиоциты

Поэтому больным с НАЖБП и СД 2-го типа целесообразно назначение адеметионина курсами 800–1200 мг длительностью 3–4 недели 2–3 раза в год.

– *Сегодня отечественные компании стремятся вывести на рынок качественные дженерики. К ним относится препарат адеметионина Гептор. Какими преимуществами он обладает?*

– Препарат Гептор компании «Верофарм» был у нас на постклиническом испытании. Мы исследовали более 80 больных, которые принимали препарат как терапию сопровождения на фоне применения статинов. Получили хороший результат. Есть такие категории больных, которым невозможно отменить статины в связи с высокими коронарными рисками. Мы использовали различные препараты в качестве сопровождения

при назначении статинов. Достичь нормализации печеночных ферментов при использовании УДХК, таурина и эссенциальных фосфолипидов удавалось у незначительного числа больных. В свою очередь, при назначении адеметионина (Гептор) за счет активации системы глутатиона мы смогли добиться снижения показателей АСТ и АЛТ.

Что касается регрессии фиброза, то трудно полностью связать его с приемом Гептора. Нужны более длительные наблюдения и сопоставление с показателями обмена соединительной ткани. Период приема адеметионина от 3 до 8 недель слишком мал для оценки дефибрирующего действия препарата. Увидеть изменение степени фиброза можно минимум через 12 недель, а в некоторых случаях через 6 месяцев.

Следует отметить еще одно важное действие препарата – его антидепрессивный эффект. Назначение препарата целесообразно у больных с алкогольными заболеваниями печени в период абстиненции, у пациентов с ожирением (диетической депрессией) на фоне снижения веса, при астенодепрессивных состояниях. Адеметионин показал в этих ситуациях высокую терапевтическую активность. По своим качествам и терапевтической эффективности отечественный препарат Гептор не отличается от зарубежного Гептрала.

Среди больных существует неправильное мнение о том, что отечественные препараты не такие качественные, как зарубежные. Это далеко не так. Я считаю, что препарат очень перспективен, тем более что появились и инъекционные формы Гептора. Кроме того, сейчас появилась новая, более экономичная форма выпуска Гептора – таблетки №40. Одной упаковки хватает на курс лечения, и в пересчете на одну таблетку Гептор №40 на 15% дешевле, чем Гептор №20.

Приведу клинический пример.

В настоящий момент у нас наблюдается больная Н. 52 лет с НАЖБП, без ожирения, с артериальной гипертензией, дислипидемией, НТГ, начальной стадией ИБС. Приступы стенокардии купируются приемом препаратов нитрогруппы, принимает статины (аторвастатин 20 мг/сут). На фоне приема статинов отмечено повышение трансаминазы до 3–5 норм. При отмене статинов участились приступы стенокардии, отмечено повышение цифр АД. Была назначена комбинированная терапия: комбинация статина (аторвастатин в дозе 10 мг + эзетимиб 10 мг) в течение 14 дней + Гептор 1200 мг. Через две недели отмечено снижение трансаминаз, а через 4 недели достигнуты целевые уровни липидов – ЛПНП ниже 3,5 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л, снижение АСТ, АЛТ до исходного уровня.

Если говорить о больных, у которых проводится коррекция веса, то при терапии препаратом Гептор они легко преодолевают трудности, связанные с диетической депрессией: лучше переносят разгрузки, в большей степени привержены к физической активности и лекарственной терапии по снижению веса.



Беседовала Ксения Кириллова

veropharm
Гептор®

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)
Таблетки 400 мг № 20, № 40, лиофилизат 400 мг № 5



НОВИНКА!

ГЕПТОР® ТАБЛЕТКИ № 40
ДЛЯ ТЕХ, КОМУ НУЖНО ЕЩЕ БОЛЬШЕ! ¹



Одна упаковка на курс лечения²



Качественное лечение по более выгодной цене³



Гепатопротекторный эффект сохраняется на 3 месяца после окончания терапевтического курса⁴



Ознакомиться с инструкцией по применению вы можете на сайте:
<https://products.veropharm.ru/upload/iblock/483/483b2367a37126a43c5d5ee5cbd0817a.pdf>

1. По сравнению с упаковкой Гептор® № 20
2. Приказ МЗ РФ от 09.11.2012. № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени»
3. Цена упаковки № 40 на 15 % выгоднее, чем 2 упаковки № 20 в пересчете на 1 таблетку. На основании прайс-листа компании «ВЕРОФАРМ»
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Гептор® таблетки от 17.09.2017

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28. E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru. РУ № ЛС-001820 (табл.), РУ № ЛСР-006254/10 (лиофил.). На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. VERHPT180208 от 01.03.2018