

Гептрал при поражениях печени у больных в критическом состоянии

Ю.В. Ермолова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Введение

Этиопатогенез поражения печени у больных в критическом состоянии состоит из многих компонентов (Еременко А.А., 2009). Причиной поражения печени прежде всего могут быть сами состояния, обусловившие поступление пациента в реанимационное отделение. Кроме того, необходимость применения большого количества лекарственных препаратов (полипрагмазия) у больных реанимационных отделений обуславливает разнообразные токсические лекарственные поражения печени. И, как оказалось, парентеральное питание критических больных с нарушенной функцией многих органов также может представлять значительную нагрузку на печень, вызывая метаболические сдвиги и нарушения ее функции, вплоть до развития стеатоза.

Однако, чем бы ни было обусловлено исходное критическое состояние пациента, в реанимационное отделение он попадает в декомпенсированном состоянии, когда нарушена функция всех органов и систем. Данные многих исследований подтверждают наличие у всех пациентов в критическом состоянии нарушений функции печени, а также диффузных или очаговых поражений. Так, у 11% пациентов отделений реанимации острая печеночная недостаточность развивается в течение первых 48 ч после поступления в отделение, а в дальнейшем эта патология печени развивается у большей части больных, повышая в 2 раза внутрибольничную летальность. Развитие поздней печеночной дисфункции также значительно ухудшает прогноз основного заболевания. Причиной такой ситуации чаще всего является синдром полиорганной недостаточности.

Полиорганная недостаточность и функция печени

Полиорганная недостаточность — тяжелая неспецифическая стресс-реакция организма, недостаточность двух и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности — легочной, сердечной, почечной и т.д. (Лейдерман И.Н., 1999а).

Основной особенностью полиорганной недостаточности является неустойчивость

развития повреждения органа жизнеобеспечения или системы до такой глубины, после достижения которой приходится констатировать неспособность органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения своей структуры, в частности. Непосредственными факторами, определяющими выраженность полиорганной дисфункции, являются различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока, характер шокового фактора и исходное функциональное состояние самого органа.

По данным североамериканских исследователей, полиорганная недостаточность уже в течение 20 лет остается основной причиной смерти среди пациентов палат интенсивной терапии и реанимации хирургических стационаров и занимает около 75–80% общей летальности. При этом средняя длительность пребывания больного с полиорганной недостаточностью в хирургических палатах интенсивной терапии составляет 21 день.

По этиологии полиорганную недостаточность подразделяют на два основных вида:

- возникшая в связи с утяжелением какой-либо патологии, когда одна или несколько жизненных функций повреждаются настолько, что требуется их искусственное замещение;
- ятрогенная.

Также можно говорить о вариантах посттравматической, постгеморрагической, септической, панкреатогенной, постреанимационной полиорганной недостаточности. Однако почти 90% случаев полиорганной недостаточности имеют инфекционную природу, при этом уровень летальности колеблется от 35 до 75% и выше.

В развитии синдрома полиорганной недостаточности выделяют три основных фазы:

- индукционную, результатом которой является синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа;
- каскадную, сопровождающуюся развитием острого легочного повреждения, активацией каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и др.;
- вторичной аутоагрессии — предельно выраженной органной дисфункции

и стабильного гиперметаболизма, в которую организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза.

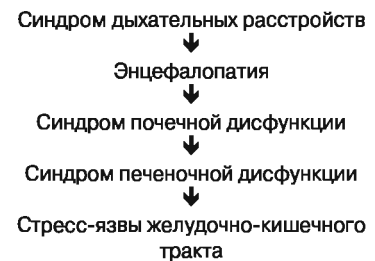
Именно синдрому гиперметаболизма отводится ведущая роль в патогенезе полиорганной недостаточности. Современная трехфазная модель патогенеза полиорганной недостаточности рассматривает синдром гиперметаболизма, с одной стороны, как основной компонент формирования полиорганной дисфункции, с другой — именно течение синдрома гиперметаболизма, его коррекция или прогрессирование определяет исход при полиорганной недостаточности (Лейдерман И.Н., 1999б).

Синдром гиперметаболизма представляет собой суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию.

Гиперметаболическая полиорганная недостаточность может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора:

- острой кровопотери;
- сепсиса;
- политравмы;
- ишемии;
- тяжелого воспалительного процесса (например острый панкреатит).

Все указанные пусковые элементы приводят к развитию абсолютного или относительного перфузионного дефицита, что наиболее часто сопровождается клиникой расстройств микроциркуляции, гипотонией, олигурией. В большинстве случаев в самом общем виде последовательность вовлечения систем при полиорганной недостаточности выглядит следующим образом:



В свою очередь, первичным синдромом печеночной дисфункции при полиорганной недостаточности является внутрипеченочный холестаз, механизм развития которого связан со снижением активности фермента S-аденозилметилсинтазы, что ведет к нарушению продукции S-адемети-

олина (Гальперин Э.И. и соавт., 1978). Последнее сопровождается нарушением биохимических процессов в гепатоците; в гепатоцеллюлярных мембранах снижается содержание фосфолипидов, падает активность Na^+/K^+ -АТФазы и других белков-переносчиков, что нарушает текучесть мембран, а также захват и выведение компонентов желчи; уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.) (Bianchi G. et al., 1997), которые являются главными детоксикационными субстанциями, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Их дефицит при холестазах в конечном итоге обуславливает цитоллиз гепатоцитов (Яковенко Э.П., 1998).

Гепатопротекторные свойства Гептрала

Согласно результатам ряда недавних исследований, важным звеном в комплексной терапии синдрома полиорганной недостаточности с симптомами печеночной недостаточности и энцефалопатии может быть адеметионин.

Адеметионин (син.: S-аденозил-L-метионин, сульфаденозил-L-метионин, S-аденозилметионин; англ.: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, ademetionine) — природное соединение, производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Его еще называют активным метионином, поскольку именно адеметионин, а не свободный метионин, является фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования.

На сегодняшний день накопилось достаточно большое количество результатов клинических исследований адеметионина при патологии печени, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины и надлежащей клинической практики. Эти данные, наряду с обобщающими их исследованиями (систематические обзоры и метаанализы), составляют внушительное доказательное досье адеметионина. Согласно этому досье эффективность и безопасность адеметионина доказана при внутрипеченочном холестазах, который представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени (в период беременности, при различной этиологии остром и хроническом гепатите и циррозе печени). При этом более высокая эффективность по сравнению с плацебо продемонстрирована в отношении симптомов (кожный зуд, утомляемость и др.) и биохимических параметров (билирубин, трансаминазы и др.). Наряду с этим, получены доказательные данные, согласно которым продолжительное лечение больных с алкогольным циррозом печени адеметионином может способствовать повышению выживаемости, особенно у пациентов на более ранних стадиях болезни (Юрьев К.Л., 2011).

В Украине адеметионин представлен препаратом Гептрал компании «Абботт Лабораториз С.А.» («Abbott Lab.»), Швейцария. Согласно унифицированной

анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — препарат относится к аминокислотам и их производным группы А «Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм» (код препарата А16АА02). Гептрал показан при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазах, циррозе печени, печеночной энцефалопатии, депрессивных синдромах, абстинентном синдроме (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010).

Гептрал — это гепатопротектор с антидепрессивными свойствами. Он обладает следующими эффектами:

- антиоксидантным;
- холеретическим;
- холекинетическим;
- детоксикационным;
- регенерирующим;
- нейтропротекторным;
- антидепрессивным.

Адеметионин присутствует во всех живых клетках и играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях — трансметилировании, транссульфировании, синтезе полиаминов (Буверов А.О., 2001).

Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет заметную роль в синтезе желчи. Так, при внутрипеченочном холестазах снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в печени холестерина ведет к нарушению функционирования мембрано-ассоциированных белковых транспортных систем. Адеметионин, являясь донатором метильной группы, принимает непосредственное участие в синтезе фосфатидилхолина. Для понимания механизма его защитного действия следует учитывать, что все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на $\frac{2}{3}$ (мембрана митохондрий на 92%) состоят из фосфолипидов, 80–90% которых представлены фосфатидилхолином. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем.

Нарушение транссульфирования приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, постоянно образующихся вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных веществ. Кроме того, адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Наряду с глутатионом таурин играет важную роль в детоксицирующей функции печени. Поскольку конъюгирование таурина с желчными кислотами способствует повышению растворимости последних, снижение содержания таурина ведет к накоплению токсичных желчных кислот в клетках печени. Детоксикация желчных кислот происходит также путем

их непосредственного сульфирования. Сульфированные кислоты обладают способностью защищать мембраны клеток от повреждающего действия гидрофобных желчных кислот, которые в высоких концентрациях накапливаются при внутрипеченочном холестазах.

Третья группа реакций, в которой принимает участие адеметионин — синтез полиаминов — имеет непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени. В этих реакциях аминопропиловая группа переносится на полиамины типа путресцина, спермина и спермидина, которые занимают существенное место в формировании структур рыбосом.

Ежесуточно из аденозина и метионина с участием фермента S-аденозилметилсинтетазы синтезируется 8 г эндогенного адеметионина. У больных в критическом состоянии вследствие полиорганной недостаточности происходит нарушение синтеза эндогенного адеметионина, что вызывает острое нарушение детоксикационной и других функций печени.

Гептрал позволяет восполнить дефицит эндогенного S-аденозилметионина в метаболических процессах, что приводит к нормализации проницаемости клеточных мембран, повышению активности Na^+/K^+ -АТФазы, увеличению энергетического потенциала клетки, улучшая таким образом захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в канальцы. В клетках увеличивается синтез тиоловых соединений, которые обладают защитным действием от цитотоксического действия свободных радикалов, желчных кислот, а также, вероятно, от неидентифицированных субстанций, ответственных за появление кожного зуда (пруритогенов) (Буверов А.О., 2001).

Многочисленные исследования показали, что у больных с внутрипеченочным холестахом на фоне лечения Гептралом наблюдается достоверный регресс как клинической симптоматики, так и биохимических показателей.

Клиническое улучшение включает, в первую очередь, уменьшение выраженности кожного зуда.

Среди биохимических показателей наиболее выраженной редукции при применении адеметионина подвержены такие, как щелочная фосфатаза (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидаза — одни из наиболее чувствительных маркеров синдрома холестаза. Кроме того, существенно снижаются концентрация сывороточного билирубина и активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Клинические и биохимические эффекты, как правило, сохраняются на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии.

В последнее время появляются медицинские подтверждения возможности применения Гептрала в комплексной терапии синдрома полиорганной недостаточности с симптомами печеночной недостаточности и энцефалопатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии (тяжелый сепсис, после тяжелых операций, травм).

Гептрал у больных с тяжелым сепсисом

В отделении интенсивной терапии сепсиса клиники анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии выполнено открытое сравнительное исследование с целью определить эффективность и безопасность Гептрала у пациентов с тяжелым сепсисом, протекающим на фоне острых и хронических заболеваний печени с явлениями печеночной дисфункции и недостаточности (Коломеец А.В. и соавт., 2008).

Исходная тяжесть состояния больных по APACHE II и SOFA ассоциировалась с прогнозом летального исхода от 22 до 24%, но при тяжести заболеваний печени >10 баллов по шкале Чайлд-Пью прогнозируемая летальность до 28 дня заболевания составляла 76%.

В группу контроля (n=21) были включены больные, получавшие стандартную базисную терапию в соответствии с международным руководством по лечению тяжелого сепсиса и септического шока и медикаментозную гепатотропную терапию согласно рекомендациям по интенсивной терапии острой печеночной недостаточности. Пациенты исследуемой группы (n=21) дополнительно получали Гептрал в дозе 800 мг/сут внутривенно на протяжении 5 дней.

Основные клинические характеристики обеих групп больных:

- холестаза — ЩФ >280 ЕД/л;
- цитолитический синдром — билирубин >20 мкмоль/л;
- аспартатаминотрансфераза (АсАТ) >40 ЕД/л;
- аланинаминотрансфераза (АлАТ) >42 ЕД/л.

Результаты исследования продемонстрировали следующее. Дополнительная гепатопротекция Гептралом у пациентов с тяжелым сепсисом на фоне острых и хронических заболеваний печени отличается безопасностью и способствует:

- быстрому регрессу проявлений печеночной дисфункции — снижение концентрации билирубина на 71,5% исходного уровня (p=0,005), АсАТ — на 72,2% (p=0,008), АлАТ — на 76,54% (p=0,018), ЩФ — на 20,65% (p=0,05);
- восстановлению адекватности и сбалансированности острофазового ответа печени — тенденция к повышению концентрации альбумина на 7,3% исходного уровня (p>0,1), снижению концентраций фибриногена на 24,2% (p>0,05) и С-реактивного белка на 19,6% (p>0,05) наряду с отчетливым и достоверным усилением активности протеина С (интегрального регулятора воспаления и коагуляции) на 288% исходного уровня (p=0,004);
- улучшению когнитивного статуса больных;
- снижению летальности и улучшению качества жизни — снижение летальности в исследуемой группе по сравнению с контрольной на 28,6% (p=0,067) и на 42,7% по сравнению

с прогнозируемой (p=0,01) сочеталось с улучшением качества жизни больных у 66,6% пациентов основной группы против 33,3% — в контрольной группе (p=0,026).

Гептрал при вторичной полиорганной недостаточности

В клиническом наблюдении А.А. Еременко и соавторов (2009) представлен случай успешного лечения пациента с синдромом вторичной полиорганной недостаточности (преимущественно печеночно-почечной) с помощью комбинированного применения различных методов эфферентной терапии (ультрагемодиализация, плазмаферез) и инфузии гепатопротектора Гептрала.

В Государственном учреждении Российской научный центр хирургии им. Б.В. Петровского Российской академии медицинских наук в отделение реанимации поступил больной Б., 69 лет, после операции, выполненной в отделе хирургии сердца и магистральных сосудов. Длительность искусственного кровообращения составила 174 мин, ишемия миокарда — 133 мин, ишемия головного мозга — 18 мин.

В связи с большим объемом операции, длительным периодом искусственного кровообращения и ишемии миокарда, массивной кровопотерей и трансфузией в последующие послеоперационные сутки состояние пациента ухудшилось с развитием вторичной полиорганной недостаточности (степень тяжести по шкале MODS — 9 баллов, APACHE II — 26 баллов). В биохимических анализах крови отмечено повышение уровня общего билирубина в 3 раза (58,6 мкмоль/л), АсАТ и АлАТ в >60 раз (2439 и 2766 ЕД/л соответственно).

В связи с этим принято решение о проведении комбинированной экстракорпоральной дезинтоксикационной терапии: плазмаферез и ультрагемодиализация с применением гепатопротектора Гептрал (учитывая высокий уровень билирубина, сывороточных трансаминаз и выраженные элементы энцефалопатии). Инфузию Гептралом проводили в дозе 800 мг/сут в течение 5 дней, соблюдая рекомендации фирмы-изготовителя.

На фоне проводимого лечения к 3-м суткам значительно снизились показатели билирубина (39,2 мкмоль/л) и сывороточных трансаминаз АсАТ/АлАТ (607/1512 ЕД/л).

К 7-м суткам удалось стабилизировать состояние пациента: снизить степень его тяжести (MODS — 2 балла, APACHE II — 8 баллов), нормализовать показатели биохимии и кислородно-транспортной функции крови, прекратить применение экстракорпоральных методов детоксикации и перевести больного в хирургическое отделение.

Авторы отмечают, что приобретенный опыт применения Гептрала сочетанно с комбинированными методами экстракорпоральной детоксикации позволил

получить положительный эффект в лечении печеночной недостаточности, нормализовать уровень сознания пациента, успешно купировать симптомы энцефалопатии.

Заключение

Представленные в данном мини-обзоре результаты клинического исследования украинских специалистов свидетельствуют об эффективности и безопасности дополнительной гепатопротекции Гептралом (в дозе 800 мг/сут внутривенно на протяжении 5 дней) у пациентов с тяжелым сепсисом на фоне острых и хронических заболеваний печени. А положительный клинический опыт российских коллег свидетельствует о перспективности применения в комплексе комбинированной дезинтоксикационной экстракорпоральной терапии (плазмаферез, ультрагемодиализация) и терапии Гептралом (инфузия в дозе 800 мг/сут в течение 5 дней) у больных с развившейся вторичной полиорганной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения.

Литература

- Буевров А.О.** (2001) Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии; 3: 16–20.
- Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А.** (1978) Недостаточность печени. Медицина, Москва, с. 6–14.
- Еременко А.А., Золяева Т.П., Бабаев М.А. и др.** (2009) Случай успешного лечения синдрома вторичной полиорганной недостаточности, развившегося у больного после комбинированной операции протезирования митрального и аортального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием и эндартерэктомией из внутренней и наружной сонной артерии. Анестезиология и реаниматология. 4: 58–60.
- Коломеец А.В., Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю., Мосенцев Н.Ф.** (2008) Эффективность и безопасность Гептрала (адеметионина) у больных с тяжелым сепсисом на фоне острых и хронических заболеваний печени. Укр. журн. экстремальной медицины імені Г.О. Можаява, 9(4): 39–44.
- Компендиум 2010 — лекарственные препараты** (2010) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). МОРИОН, Киев, 2240 с. (с. Л-392; <http://compendium.com.ua/info/166458/abbott-lab-gepral-sup-sup->).
- Лейдерман И.Н.** (1999а) Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. Вестник интенсивной терапии, 2: 8–13.
- Лейдерман И.Н.** (1999б) Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. Вестник интенсивной терапии, 3: 19–20.
- Юрьев К.Л.** (2011) Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. Укр. мед. часопис, 3(83): 63–69 (<http://www.umj.com.ua/article/13689>; <http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2011/06/2777.pdf>).
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В.** (1998) Внутрипеченочный холестаза — от патогенеза к лечению. Практический врач, 13: 20–23.
- Bianchi G., Bugianesi E., Ronchi M. et al.** (1997) Glutathione kinetics in normal man and in patients with liver cirrhosis. J. Hepatol., 26(3): 606–613.