

Возможности адеметионина в лечении хронических болезней печени

Хронические болезни печени – это серьезная проблема современности, решение которой требует внедрения новейших терапевтических стратегий в медицинскую практику. Возрастающая распространенность болезней печени наряду со скудной клинической картиной, высокой частотой коморбидного течения, быстрым прогрессированием и риском развития тяжелых осложнений являются настоящим вызовом для врача. Поэтому обсуждение данной проблемы в рамках научных мероприятий всегда вызывает большой интерес.



В рамках XXI Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Коморбидная патология в гастроэнтерологии. Состояние проблемы. Пути решения. Профилактическая гастроэнтерология и диетология. Роль питания в профилактике и лечении заболеваний», которая состоялась 4–5 апреля в г. Киеве, доклад «Перспективные пути взаимодействия гастроэнтеролога и кардиолога в ведении коморбидных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени» представил директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.

– Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это мультидисциплинарная проблема, которая давно вышла за пределы исключительно гепатологии и гастроэнтерологии. Подтверждение этому – высокая частота коморбидности и поражения других органов и систем, развитие желчнокаменной болезни, сахарного диабета 2 типа, заболеваний почек, депрессии и наиболее часто – метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Условно можно выделить 3 типа коморбидного течения болезней печени и ССЗ (F. Redwan, 2009):

- патология печени, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы (кардиогенный ишемический гепатит, застойная гепатопатия, сосудистые мальформации печени);
- патология сердца, сформировавшаяся на фоне заболеваний печени (цирротический экссудативный перикардит, цирротическая кардиомиопатия, систолическая сердечная недостаточность);
- заболевания, протекающие с одновременным поражением сердца и печени (МС, аутоиммунные заболевания, алкогольная интоксикация).

НАЖБП повышает риск смерти от связанных с патологией печени и сердечно-сосудистой системы причин на 57% (С.Д. Вугне, 2015). Сегодня доступны результаты многих клинических исследований, которые подтверждают роль НАЖБП как фактора риска ССЗ и общей смертности. Доказано, что НАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития фатальных и нефатальных ССЗ, независимо от возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), курения, наличия МС или сахарного диабета (G. Targher et al., 2007). Риск смерти от ССЗ и заболевания печени у пациентов с НАЖБП выше (M. Ekstedt et al., 2014), поэтому всем им необходимо выполнить комплексное обследование сердечно-сосудистой системы, и наоборот – у больных кардиологического профиля следует оценивать функцию печени. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) за 2016 г. отмечено, что скрининговые исследования сердечно-сосудистой системы обязательны у всех пациентов с НАЖБП, потому что кардиоваскулярные осложнения обуславливают прогноз для больного (уровень рекомендации 1А).

Часто врачи и научные эксперты характеризуют НАЖБП как «сателлитное» проявление МС. Наличие у пациента МС повышает частоту развития ССЗ в 3 раза (B. Isomaa et al., 2001) и НАЖБП в 4–11 раз (M. Hamaduchi et al., 2005). Частота НАЖБП у пациентов с МС составляет 43–64% (A.J. McCulloough, 2006).

Важная роль в механизме развития кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с НАЖБП принадлежит висцеральному жиру, который часто ошибочно воспринимают как интактную ткань. Согласно результатам недавнего исследования, наличие большого количества висцеральной жировой ткани и воспаления в ней инициируют патологический процесс, первой и ключевой мишенью которого становится печень как источник проатерогенных факторов. При неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) отмечается системное выделение воспалительных и гемостатических компонентов, медиаторов оксидативного стресса, он также способствует возникновению инсулинорезистентности

и атерогенной дислипидемии. В этом же исследовании было установлено, что у больных с НАЖБП увеличивается толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Следует отметить, что уровень воспалительных и прокоагулянтных маркеров (высокочувствительного С-реактивного протеина, активатора ингибитора плазминогена, адипонектина, фибриногена) и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии коррелируют со степенью фиброза печени (G. Targher et al., 2010).

Коморбидное течение НАЖБП и ССЗ находится в центре внимания ученых со всего мира. Так, установлено, что у пациентов с НАЖБП и ишемической болезнью сердца уровни фактора некроза опухоли, высокочувствительного С-реактивного протеина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, а также ИМТ выше, чем у лиц только с ишемической болезнью сердца (B. Wang et al., 2019).

Ввиду недостаточности знаний о механизмах клеточного повреждения при НАЖБП специфическая терапия при этом заболевании пока не разработана. Для лечения пациентов с НАЖБП используют гепатотропные препараты, которые позволяют улучшить клинико-лабораторную картину. Сегодня доказано, что применение адеметионина (Гептрал®) при НАЖБП с внутрипеченочным холестазом (ВПХ) способствует статистически достоверному снижению уровня общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, АЛТ и аспаратаминотрансферазы, а также улучшению клинической картины, купированию внутрипеченочного холестаза у взрослых (M. Virucalpattigopalratnam et al., 2013; M. Ouwens et al., 2015; M. Noureddin et al., 2015; А.Ю. Барановский и соавт., 2010).

Хронические заболевания печени сопровождаются снижением уровня глутатиона в печени. Применение адеметионина (Гептрал®) существенно повышает концентрацию глутатиона, за счет чего приостанавливается один из механизмов повреждения печени – оксидативный стресс. В рамках 50-го Международного конгресса EASL (22–26 апреля 2015 г.) J.M. Mato и соавт. представили результаты экспериментального исследования по оценке эффективности терапии адеметионином. Установлено, что применение адеметионина (Гептрал®) при НАСГ с ВПХ способствует улучшению гистологической картины печени, β-окисления жирных кислот и снижения липогенеза, что приводит к снижению содержания триглицеридов в печени, нормализации уровня АЛТ, восстановлению метаболизма желчных кислот.

Таким образом, к основным эффектам адеметионина (Гептрал®) относятся: активация синтеза эндогенного антиоксиданта (глутатиона) и липопротеинов очень низкой плотности, которые участвуют в выведении триглицеридов из печени, что способствует снижению степени стеатоза, положительно влияет на гистологическую картину печени.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца (г. Киев) Игорь Анатольевич Зайцев рассказал об усталости при хронических заболеваниях печени.

– В большинстве случаев хронические заболевания печени характеризуются бессимптомным или малосимптомным течением. По нашим данным, у 38% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) нет никаких жалоб, у 18% больных выявляют гепатомегалию без субъективных жалоб и у 44% – наличие жалоб в комбинации с гепатомегалией. Хронические заболевания печени существенно влияют на качество жизни пациентов, что проявляется ухудшением как физического, так и психического компонентов здоровья. Особое внимание следует уделить такому симптому, как усталость, которая возникает более чем у половины больных с патологией печени.

Выраженность усталости не всегда коррелирует с тяжестью заболевания печени. Так, функциональные нарушения у пациентов с алкогольной болезнью печени и НАЖБП выражены в большей степени, чем у больных с первичным билиарным циррозом. Установлено также, что у значительной части пациентов функциональные нарушения не имеют отношения к развитию цирроза, а улучшение функции печени не всегда ведет к улучшению самочувствия (J.L. Newton et al., 2012).

Таким образом, усталость может быть единственным симптомом поражения печени, выраженность которого не коррелирует с тяжестью болезни. Важно различать бытовую и патологическую усталость. Для последней характерна связь с соматической патологией, отсутствие зависимости от физической и/или интеллектуальной нагрузки. Она не проходит после отдыха, а ее выраженность нарастает со временем, препятствуя выполнению рутинной работы. Обычно патологическая усталость не разрешается в течение 6 мес и более. В патогенезе «печеночной» усталости выделяют два звена: центральное и периферическое. Центральным компонентом связан с угнетением выработки нейромедиаторов (кортиколиберина, серотонина и норадреналина). Периферический компонент является следствием развития воспаления в печени и включает оксидативный стресс, ингибирование синтеза глутатиона, активацию перекисного окисления липидов, синтез провоспалительных цитокинов и стимулирование блуждающего нерва. В совокупности эти механизмы ведут к изменению нейротрансмиссии.

С целью объективной оценки симптома усталости используют разные опросники: шкалы оценки усталости (Fatigue Severity Score, Fatigue Assessment Scale – FAS, Multidimensional Fatigue Inventory), визуально-аналоговую шкалу усталости, опросник для оценки качества жизни. Наиболее часто используется FAS, адаптированный вариант которой доступен для обследований украинских пациентов. Показатель FAS ≥22 свидетельствует о синдроме патологической усталости.

Основным направлением терапии при синдроме патологической усталости является лечение основного заболевания. В случае ХВГС излечение не всегда сопровождается улучшением качества жизни. По нашим данным, у 11–31% излеченных от гепатита С пациентов показатели качества жизни, связанные со здоровьем, не улучшаются или даже ухудшаются. В случае тяжелой усталости при ХВГС на фоне лечения современными противовирусными препаратами 42% пациентов не отмечали уменьшения усталости, у 45% больных наблюдалось улучшение состояния до умеренной усталости, и только у 13% оставались минимальные проявления усталости (M. Zabaig et al., 2011). В связи с вышеизложенным можно сделать вывод, что этиотропное лечение способствует уменьшению выраженности симптома, но у 40% больных оно не приводит к значимому уменьшению усталости. Поэтому возникает необходимость использования дополнительных мер для лечения этого состояния.

В резолюции Международного форума экспертов «Усталость. Проблема за кадром заболевания печени» (2018) акцентируется внимание на том, что препарат адеметионина (Гептрал®) улучшает функцию печени и способствует устранению усталости у больных с хроническими заболеваниями печени благодаря двойному механизму действия: опосредованному (дезинтоксикационное и антиоксидантное действие) и прямому нейропротекторному (активация процессов метилирования в головном мозге и стимуляция синтеза нейромедиаторов, активация нейросинаптической передачи). Результаты клинического исследования показывают, что частота астенического синдрома у пациентов с НАСГ во время приема препарата Гептрал® снижалась в 2 раза через 1 мес лечения препаратом и в 4 раза – после 4 мес лечения. Через 2 мес после окончания приема препарата стойкий терапевтический эффект сохранялся у 68,8% пациентов (А.Ю. Барановский и соавт., 2010). Снижение выраженности усталости на фоне приема адеметионина также отмечено у пациентов с алкогольной болезнью печени (в 2 раза) и внутрипеченочным холестазом (в 1,6 раза; G. Choudhuri et al., 2014).

Таким образом, препарат Гептрал® уменьшает выраженность усталости независимо от этиологии поражения печени, что подтверждено результатами исследований с высоким уровнем доказательности.

Подготовила Илона Цюпа



Гептрал®

500 мг Адемeтионин/Адеметіонін

Быстрый результат при
лечении заболеваний печени^{2,3}

Скорость в действии – ощущение бодрости

Гептрал® быстро нормализует уровень
печеночных ферментов, снижает
симптомы усталости и утомляемости,
замедляет прогрессирование
хронического гепатита^{*},¹⁻⁴

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адемeтионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 500 мг катиона адемeтионина.
Лекарственная форма. Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые. **Показания.** Внутривенный холестаза у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутривенный холестаза беременных. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатинин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В12). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипергаммониемии, которые применяют таблетки адемeтионина. Поскольку недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентрации адемeтионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином В₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адемeтионина. Адемeтионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адемeтионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адемeтионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адемeтионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адемeтионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется

применять иммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.
Способ применения и дозы. Лечение может начаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутри):** рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно:** рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения. Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адемeтионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Непользованную часть раствора нужно выбросить. Адемeтионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. **Пациенты пожилого возраста.** Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы.
Побочные реакции. Наиболее часто во время лечения адемeтионином сообщалось о боли в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного

средства. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адемeтионин в III триместре беременности, не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адемeтионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адемeтионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адемeтионина у детей не установлены. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 01.10.2018 и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018. Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

^{*} у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; ^{*} ВПХ – внутривенный холестаза.
Литература: 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Thera.p Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.

