

Можливості адеметіоніну у лікуванні пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом і хронічними захворюваннями печінки

13-14 червня у м. Дніпро відбулася щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». У рамках наукового заходу провідні вітчизняні експерти та колеги з зарубіжжя представили цікаві доповіді про сучасні тенденції у веденні пацієнтів з гастроентерологічною патологією, поділилися власним досвідом впровадження нових концепцій у діагностику та лікування низки захворювань. Серед широкого спектра обговорюваних питань увага багатьох спікерів була сконцентрована на патології печінки, яка є однією з найбільш актуальних проблем ХХІ століття.



Особливості ведення пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) детально висвітлила **завідувачка кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Тетяна Дмитрівна Звягінцева.**

— НАЖХП слід розглядати як захворювання не лише печінки, а й усього організму. Думка про те, що НАЖХП є печінковою маніфестацією метаболічного синдрому, застаріла. Сьогодні доступні переконливі дані про те, що часто саме НАЖХП передують розвитку цукрового діабету 2 типу й інших проявів метаболічного синдрому. При НАЖХП у патологічний процес залучаються органи з периферичною інсулінорезистентністю — м'язи, підшкірна жирова клітковина, вісцеральний жир (F. Piscaglia et al., 2016).

Ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром, гіпертригліцеридемія є безумовними факторами ризику формування НАЖХП. Проте виділяють широкий перелік інших імовірних факторів, які також можуть сприяти виникненню захворювання. До них належать гіпотиреоїдизм, гіпопітuitarизм, гіпогонадізм, синдроми обструктивного сонного апное та полікістозних яєчників, повне парентеральне харчування, надмірне вживання фруктози, швидке зниження маси тіла, носійство генів *PNPLA3*, *TM6SF2* (J. Brandon et al., 2017). Отже, НАЖХП є багатофакторним захворюванням, патогенетичні механізми якого повністю не вивчені. Зокрема, справжня роль впливу факторів навколишнього середовища та генетичних факторів, позапечінкових і внутрішньопечінкових причин у визначенні фенотипу захворювання не зрозумілі. Проте точно відомо, що саме ці фактори відіграють велику роль у розвитку НАЖХП.

Віднедавна дослідницькі пошуки медичної спільноти спрямовані на з'ясування значення жовчних кислот (ЖК) у прогресуванні НАЖХП від стеатозу печінки до стеатогепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Збільшення концентрації ЖК у крові характерне для синдрому ВПХ. ЖК не лише беруть участь у процесах травлення, а й є важливими сигнальними молекулами, лігандами ядерних рецепторів (фарнезоїдних X-рецепторів — FXR, поверхневих клітинних рецепторів, прегнан-X-рецепторів, печінкових X-рецепторів і рецепторів вітаміну D).

У регуляції метаболізму ЖК головну роль відіграють FXR та ентерогепатична циркуляція ЖК. FXR активуються за рахунок впливу ЖК у клубовій кишці, що в результаті стимулює синтез фактора росту фіброblastів 19 (FGF-19) ентероцитами. FGF-19 через порталну вену потрапляє у печінку, де пригнічує синтез ЖК *de novo*, сприяє кращому вивільненню ЖК із гепатоцитів. Крім того, FXR беруть участь у регуляції ліпідного, вуглеводного, енергетичного обміну, а також імунзапального та фібротичного процесів.

У пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом ВПХ має внутрішньочасточковий та каналікулярний характер і виявляється з частотою 2,5–50,0%. Унаслідок накопичення токсичних ЖК, холестерину й ендоплазматичного оксидативного стресу порушується функція рецепторних, ферментних і транспортних систем на базолатеральній та каналікулярній мембранах гепатоцитів. Це супроводжується порушенням транспорту ЖК через пошкодження клітинного скелета, мікрофіламентів і мікротрубочок. При обстеженні 163 пацієнтів з НАЖХП у 30,1% із них був виявлений ВПХ, при цьому частота ВПХ була прямо пропорційною тяжкості основного захворювання.

Наявність холестаза у пацієнтів з різними формами НАЖХП асоційована з вищим ризиком фіброзу. У розвитку фіброзу ключова роль належить зірчастим клітинам, функція яких регулюється печінковими X-рецепторами. При порушенні функції цих рецепторів посилюється трансформація зірчастих клітин у міофібробласти, які синтезують колаген та білки позаклітинного матриксу. У пацієнтів з холестазом також наростала дисліпідемія (А.А. Шиповская и соавт., 2018).

У зв'язку з багатофакторністю НАЖХП, вагомою роллю патогенетичних механізмів розвитку захворювання підхід до ведення пацієнтів із ним має бути комплексним і впливати на основні ланки патогенезу. У цьому аспекті увагу експертів з усього світу привертають препарати адеметіоніну. На українському фармацевтичному ринку оригінальний адеметіонін представлений лікарським засобом Гептрал® (Abbott Laboratories GmbH). Сьогодні доступна велика кількість наукових публікацій, які підтверджують позитивний вплив адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП і ВПХ, що супроводжується зниженням рівня загального та кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

З метою оцінки ефективності застосування адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП і ВПХ було проведено проспективне дослідження за участю 90 пацієнтів. Вони були рандомізовані на 3 групи: пацієнти 1-ї групи приймали препарат Гептрал® у дозі 1200 мг на добу, 2-ї — 800 мг на добу; пацієнтам контрольної групи була призначена дієта без проведення фармакотерапії. У хворих, котрі приймали препарат Гептрал®, відзначалася нормалізація основних лабораторних показників: у 86,2% пацієнтів 1-ї групи рівень АЛТ та АСТ у крові нормалізувався через 10 днів лікування, у 81,5% пацієнтів 2-ї групи — через 1 міс. Слід зазначити, що ефект терапії зберігався навіть через 2 міс після закінчення прийому лікарського засобу. Терапія препаратом Гептрал® також забезпечувала зменшення кількості пацієнтів з астенією у 2 рази уже через 1 міс прийому лікарського засобу та зменшення вираженості стеатозу за даними ультразвукового дослідження. У ході дослідження науковці відзначили, що препарат Гептрал® справляє дозозалежний ефект, адже у пацієнтів, котрі отримували його у вищій дозі, терапевтична дія наставала швидше (А.Б. Барановский и соавт., 2010).

Ефективність застосування адеметіоніну у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки підтверджують результати метааналізу 12 рандомізованих клінічних досліджень (загалом 705 пацієнтів). Після статистичної обробки даних було виявлено достовірне зниження рівня загального білірубіну й АСТ на тлі лікування адеметіоніном, а частота побічних ефектів була такою самою, як у групах плацебо (Guo Tao et al., 2015).

Таким чином, застосування препарату Гептрал® супроводжується покращенням функції печінки, тому цей лікарський засіб можна рекомендувати для лікування пацієнтів із хронічним ураженням органа та ВПХ.



Про властивості молекули S-аденозилметіоніну та її значення у лікуванні захворювань печінки детально розповів запрошений іноземний гість конференції, представник іспанської гепатологічної школи, **професор José Maria Mato de la Paz.**

— Завдяки інтенсивному розвитку метаболоміки науковцям вдалося відкрити 25 770 метаболічних шляхів, які відіграють ключове значення у функціонуванні

людського організму. Встановлено також понад 5 тис. метаболітасоційованих захворювань. Узагальнивши усі отримані дані, вчені дійшли висновку, що на метаболізм людини впливає 8 молекул: нікотинамідаденіндинуклеотидфосфаат (NAD(P)H), UDP-глюкоза, ацетил-коензим А, карбамоїл-Р, ізопентеніл-пірофосфат, глутатіон (GSH), аденозинтрифосфат і S-аденозилметіонін (SAME; Waksh et al., 2018).

SAME є джерелом практично усіх метильних груп в організмі людини, що зумовлює велике значення молекули у підтримці нормального метаболізму. Зокрема, завдяки SAME відбувається метилювання ДНК, білків і гістонів, фосфатидилетаноламіну, а також метилювання атомів O, N, S, C у малих молекулах.

Слід наголосити, що для перетворення метіоніну в SAME необхідний фермент метіонаденосилтрансфераза (MAT), який є одним із ключових компонентів метіонінового циклу. У хворих із цирозом печінки активність MAT є значно нижчою, ніж у здорових людей, що індукує зниження рівня SAME та глутатіону. Нестача адеметіоніну у печінці асоційована із каскадом патологічних реакцій, що проявляється порушенням синтезу поліамінів, гіпометилюванням ДНК, білків, фосфатидилетаноламіну, порушенням метаболізму фолатів, накопиченням активних форм кисню, змінами вуглеводного та ліпідного обміну, порушенням синтезу ДНК. Ці механізми лежать в основі розвитку неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми.

Дефіцит SAME в організмі таких хворих є точкою медикаментозного впливу, що успішно застосовується в усьому світі. Доведено, що прийом адеметіоніну (Гептрал®) покращує виживаність пацієнтів із алкогольним цирозом печінки та сприяє подовженню часу очікування трансплантації органа (Mato et al., 1999). В експериментальному дослідженні було виявлено, що пероральне введення SAME у дозі 30 мг/кг маси тіла на добу супроводжується позитивною гістологічною динамікою.

Застосування адеметіоніну у пацієнтів з ВПХ на тлі хронічних захворювань печінки асоційоване з покращенням лабораторних показників і загального стану хворих, що продемонстровано у рандомізованому подвійному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні. У дослідженні взяли участь 220 пацієнтів, які були розділені на 2 групи: пацієнти 1-ї групи приймали адеметіонін, 2-ї — плацебо. Уже на 2-й тиждень лікування у пацієнтів 1-ї групи спостерігалася значне зниження рівня загального та кон'югованого білірубіну, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП. Хворі, які отримували адеметіонін, через 2 тижні лікування відмітили істотне зниження інтенсивності свербіжів шкіри, втоми та покращення загального самопочуття (Frezza et al., 1990).

Важливим аспектом лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки є забезпечення позитивних віддалених результатів терапії. Так, з метою вивчення загальної виживаності (час до настання смерті або трансплантації печінки) хворих на алкогольний цироз печінки (класи А та В за Чайлдом — P'ю) було проведено клінічне дослідження. Учасники були розподілені на 2 групи: пацієнти 1-ї групи (n=57) отримували адеметіонін у дозі 1,2 г/добу, 2-ї групи (n=58) — плацебо протягом 24 міс. У результаті встановлено, що частота загальної смертності/ трансплантації печінки була значно вищою у групі плацебо (29% — у 2-й групі, 12% — у 1-й). Між кривими виживаності в обох групах спостерігалася статично достовірна різниця (p=0,046).

Підсумовуючи доступні результати клінічних досліджень щодо ефективності препарату Гептрал® у пацієнтів з ВПХ на тлі хронічних захворювань печінки, можна зробити такі висновки:

- прийом оригінального адеметіоніну асоційований зі значним зниженням рівня загального білірубіну, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП уже через 1-2 тижні лікування;
- адеметіонін сприяє підвищенню якості життя пацієнтів завдяки зниженню втомлюваності (на 7-15-й день терапії), покращенню настрою (уже через 5-7 днів лікування).

Підготувала Ілона Цюпа



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

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 адеметионина 1,4-бутадиисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые.

Показания. Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутривенный холестаз 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 цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B₁₂). **Особенности применения.**

Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипергаммемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина B₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций адеметионина, 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 B₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин 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 адеметионином. 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 адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические 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 (внутрь):** 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 желтоватого (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 адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (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 адеметионином 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 адеметионин в III триместре беременности,

не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены.

Категория отпуска. По рецепту.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 05.07.2019; и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018.

* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; * ВПХ – внутривенный холестаз.

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.

