

Новости XI Украинской гастроэнтерологической недели: в центре внимания — Гептрал®

По материалам научно-практической конференции, 3-4 октября, г. Одесса

Украинская гастроэнтерологическая неделя традиционно фокусируется на самых актуальных вопросах данной отрасли медицины. В рамках мероприятия прозвучало множество интересных докладов ведущих специалистов-гепатологов.



Большой интерес у слушателей вызвал доклад «Актуальные направления оптимизации гепатотропной терапии хронических диффузных заболеваний печени», представленный директором ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктором медицинских наук, профессором

Юрием Мироновичем Степановым. Начиная свое выступление, Юрий Миронович подчеркнул высокую распространенность диффузных заболеваний печени в Украине. Согласно статистическим данным, в 2017 г. распространенность цирроза печени в нашей стране составила 129 случаев на 100 тыс. взрослого населения; при этом максимально высокий уровень заболеваемости циррозом зафиксирован в Николаевской и Одесской областях, низкий – в Запорожской, Черниговской и Харьковской. Распространенность хронических гепатитов в том же году составила 819,5 случаев на 100 тыс. населения, наивысшие показатели заболеваемости гепатитами зарегистрированы в Закарпатской и Одесской областях, минимальные – в Запорожской области.

На протяжении последних нескольких десятилетий неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) входит в перечень самых распространенных и актуальных гепатологических заболеваний.

По данным EASL, к 2030 г. именно эта патология станет основным показанием к проведению трансплантации печени. Доказано, что НАЖБП на 57% повышает риск летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Установлена склонность НАЖБП к прогрессирующему течению: быструю эволюцию заболевания можно ожидать у пациентов старше 50 лет, имеющих сопутствующую патологию (ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, инсулинорезистентность), высокий уровень ферритина, а также у носителей мутантного гена, содержащего пататиноподобный фосфолипидный домен белка 3.

Течение НАЖБП предполагает сопутствующее поражение других органов и систем с развитием таких коморбидных патологий, как метаболический синдром (МС), ССЗ, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), СД 2 типа, заболевание почек, депрессия. Профессор Ю. М. Степанов обратил внимание присутствующих на тесную взаимосвязь НАЖБП и ССЗ. Существует целый ряд заболеваний печени, возникающих вследствие кардиологической патологии (кардиогенный ишемический гепатит, кардиогенный цирроз печени, застойная гепатопатия). В то же время известна способность гепатологических недугов негативно сказываться на состоянии сердца, обуславливая развитие цирротического экссудативного перикардита, цирротической кардиомиопатии, систолической сердечной недостаточности, индуцированной внутрипеченочной артериовенозной фистулой. Практикующие врачи часто сталкиваются с синдромом взаимного отягощения, когда сердце и печень страдают в равной мере; такое состояние наблюдается при МС, аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, васкулитах), алкогольной интоксикации.

Согласно данным последних исследований, НАЖБП является фактором риска ССЗ и смерти от всех причин. Установлено, что по сравнению с общей популяцией у больных неалкогольным стеатогепатитом риск смерти от ССЗ возрастает в 2 раза, от патологии печени – в 10 раз.

Доказано, что НАЖБП ассоциируется с высоким риском возникновения фатальных и нефатальных ССЗ (отношение шансов 1,87; 95% ДИ 1,2-2,6) независимо от возраста, пола, индекса массы тела, статуса курения, наличия сопутствующей патологии (СД, МС). Некоторые ученые, основываясь на результатах собственных исследований, приводят более удручающие данные: риск смерти от всех причин у больных НАЖБП возрастает в 2-2,6 раза, вероятность летального исхода в результате заболевания печени увеличивается в 15-19,7 раза, а риск умереть от ССЗ – в 2-2,1 раза.

Относительно недавно появилось утверждение, характеризующее НАЖБП как сателлитный симптом МС. С одной стороны, синдром резистентности к инсулину ассоциирован с 3-кратным возрастанием риска возникновения ССЗ, с другой – при МС вероятность формирования НАЖБП увеличивается в 4-11 раз. Имеются доказательства, подтверждающие тесную взаимосвязь НАЖБП с ЖКБ: в когорте больных ЖКБ 55% пациентов имеют морфологические признаки НАЖБП, при этом в 10% случаев выявляют выраженные фиброзные изменения печени.

Несмотря на увеличение количества исследований, посвященных НАЖБП, специфическая этиотропная терапия этого заболевания еще не разработана, что связано с недостаточностью знаний о механизмах клеточного повреждения при НАЖБП. Современная медикаментозная терапия НАЖБП направлена на достижение нескольких целей, таких как снижение инсулинорезистентности (назначаются препараты, повышающие чувствительность к инсулину и снижающие массу тела), уменьшение повреждения гепатоцитов (гепатопротекторы, антиоксиданты). Однако перечень средств, обладающих выраженным свойством снижать активность воспалительного процесса в печени и препятствовать развитию фиброза, еще только формируется.

Действующие международные рекомендации по лечению НАЖБП предусматривают возможность применения пиоглиитазона, поскольку этот препарат улучшает гистологическую структуру печени, снижает степень стеатоза и лобулярного воспаления. Вместе с тем пиоглитазон обладает рядом недостатков: его прием ассоциирован с увеличением массы тела, развитием застойной сердечной недостаточности. Что касается витамина Е, то он доказал свою способность улучшать гистологическую структуру печени, уменьшать степень лобулярного стеатоза и воспаления, нормализовать уровень АЛТ. При этом не следует забывать, что прием высоких доз витамина Е ассоциирован с увеличением риска развития рака и геморрагического инсульта, а кроме того, недостаточно данных о безопасности его длительного применения. Урсодезоксихолевая кислота не рекомендована экспертами AASLD для лечения НАЖБП по причине отсутствия у нее способности благотворно влиять на гистологию печени, несмотря на способность препарата нормализовать биохимические показатели.

Докладчик обратил внимание слушателей на такой уникальный гепатопротекторный препарат, как Гептрал® (компания Abbott Laboratories GmbH), действующим веществом которого является адеметионин. Гептрал® – это универсальный донор адеметионина. Учитывая тот факт, что адеметионин является предшественником цистеина, глутатиона, таурина, сульфатов, коэнзима А, применение препарата Гептрал® ассоциируется с увеличением антиоксидантной защиты и усилением детоксикации, повышением растворимости желчных кислот, улучшением синтеза стероидов и мукополисахаридов, ацетилхолина и желчных кислот.

Доказано, что хронические заболевания печени протекают со снижением содержания адеметионина и, соответственно, глутатиона в печени. Гептрал® восполняет уровень адеметионина и повышает уровень этого мощного антиоксиданта в гепатоцитах.

Так, при циррозе печени, обусловленном злоупотреблением алкоголем, лечение препаратом Гептрал® позволило повысить содержание глутатиона в печени с $2,2 \pm 0,20$ до $3,2 \pm 0,20$ мкмоль/г. Подобная положительная динамика отмечена и у больных НАЖБП-ассоциированным циррозом печени: уровень глутатиона возрос с $2,5 \pm 0,20$ до $3,3 \pm 0,20$ мкмоль/г.

В экспериментах на лабораторных животных показано, что дефицит адеметионина создает условия для прогрессирования НАЖБП: снижение трансметилирования и транссульфирования вызывает у МАТ-1А-нокаутированных мышей развитие стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. При этом введение адеметионина ассоциировано с торможением патологического процесса: адеметионин активирует синтез эндогенного антиоксиданта глутатиона, а также липопротеинов очень низкой плотности (участвующих в выведении триглицеридов из печени), способствуя тем самым снижению степени стеатоза и количества жира в печени. Адеметионин оказывает благотворное влияние на гистологическую структуру печени, уменьшая ультразвуковые признаки стеатоза: на фоне терапии препаратом Гептрал® количество пациентов с III степенью стеатоза снизилось в 2,5 раза, при этом эффект лечения данным препаратом сохранялся на протяжении 2 мес после окончания его приема.

Докладчик подчеркнул особенности строения таблетки Гептрал®: она покрыта специальной гастрорезистентной оболочкой, защищающей действующее вещество от агрессивной кислой среды желудка, что обеспечивает высвобождение адеметионина в среде двенадцатиперстной кишки. Гептрал® характеризуется высоким уровнем терапевтической активности. Применение инъекционной внутривенной формы обеспечивает 100% биодоступность препарата, при внутримышечном введении в кровь всасывается 96%. Гептрал® имеет доказательную базу, подтверждающую его эффективность в лечении НАЖБП.

Доказано, что применение адеметионина при НАЖБП способствует статистически достоверному снижению уровней общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТП, АЛТ, АСТ; улучшению клинической картины при внутрипеченочном холестазах у взрослых.

Подготовила Лада Матвеева



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-бутандисульфата, 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 В₁₂). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммонемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентрации 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 В₁₂ 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. Ther. 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.

