



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметіонін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень
печінкових ферментів,
знижує симптоми втоми,
уповільнює прогресування
хронічного гепатиту^{*,1-4}

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з циротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно ділі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, головний біль, тривожність, безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у ІІІ триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;
* ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. 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.



Особливості діагностики компенсованого цирозу печінки

Важливою дискусійною темою сьогодні серед лікарів-гастроентерологів є рання діагностика та своєчасний початок лікування осіб із хронічними захворюваннями печінки, що дозволяє забезпечити кращу прогностичну виживаність пацієнтів, сповільнити прогресування захворювання, розвиток декомпенсації та вкрай небезпечних для життя ускладнень.

З метою професійного вдосконалення лікарів ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів» та Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика заснували сучасну електронну платформу післядипломної медичної освіти «Гіппократ», де 3 вересня 2020 р. у межах «Школи цирозу» обговорювалися невирішені питання діагностики та лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки. Неоціненними знаннями ведення пацієнтів із цирозом печінки (ЦП) поділилася з онлайн-слухачами організатор заходу професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Галина Анатоліївна Соловйова. У своїй доповіді вона наголосила на важливості раннього виявлення патології та своєчасного початку лікування пацієнтів із компенсованою асимптоматичною стадією ЦП, що дає змогу сповільнити прогресування захворювання та розвиток небезпечних для життя ускладнень.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ЦП — це дифузний процес, який характеризується розвитком фіброзу та трансформацією нормальної структури печінки з формуванням вузлів-регенерантів. У клінічній практиці лікарі часто зустрічаються з труднощами у діагностиці компенсованої стадії захворювання, що призводить до прогресування патології та розвитку стадії декомпенсації. Прогностично несприятливими та небезпечними для пацієнта ускладненнями ЦП є: розвиток портальної гіпертензії (асцит, варикозне розширення вен стравоходу, кровотечі), печінкової енцефалопатії, гострої ниркової недостатності, приєднання бактеріальної інфекції, розвиток спонтанного бактеріального перитоніту, гепатопульмонального синдрому, портопультальної гіпертензії, тромбозу портальної вени та циротичної кардіоміопатії. Патогенетичною першопричиною розвитку ЦП є підвищена вазодилатація судин внутрішніх органів, яка є наслідком розвитку ендотеліальної дисфункції та підвищеної продукції вазодилатуючих речовин, що призводить до гіперперфузії тканин та активації вазоконстрикторних механізмів: ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатичної нервової системи та продукції вазопресину. Крім того, порушення гемодинаміки також підтримується розвитком кардіальної дисфункції, яка виникає внаслідок розвитку циротичної кардіоміопатії.

Довгий час золотим стандартом діагностики ЦП вважалася біопсія печінки із подальшим гістологічним дослідженням матеріалу. Проте цей метод пов'язаний із рідкісними, але потенційно небезпечними для життя ускладненнями. Тому згідно з рекомендаціями міжнародних та європейських організацій, сьогодні важливе значення у діагностиці фіброзу та ЦП належить неінвазивним методам дослідження, таким як визначення сироваткових маркерів, ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та інші візуалізуючі методи. Серед незапатентованих сироваткових маркерів виділяють: визначення співвідношення аспартатамінотрансферази (АсТ) до аланінамінотрансферази (АлТ), АсТ до кількості тромбоцитів, використання шкал фіброзу (Fibrosis-4 (FIB-4) та Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Fibrosis Score (NFS)); запатентованих — FibroTest, Enhanced Liver Fibrosis score (ELF), FibroMette та Hepa-score. У клінічній практиці широко застосовуються шкали NFS та FIB-4 для виключення фіброзу у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), на початку терапії у пацієнтів із вірусними гепатитами, оскільки від стадії фіброзу залежить тривалість лікування, та після проведеної терапії із застосуванням транзиторної еластографії для спостереження за розвитком портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної карциноми.

Європейські стандарти також підкреслюють важливе значення біомаркерів, шкал фіброзу та транзиторної еластографії як неінвазивних методів для ідентифікації пацієнтів із низьким ризиком розвитку прогресуючого фіброзу чи ЦП, що у майбутньому допоможе зменшити кількість проведених діагностичних біопсій. Згідно з останніми даними Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2020 року, застосування транзиторної еластографії та сироваткових маркерів дозволяє з високою позитивною прогностичною значимістю (97,1%) для клініцистів діагностувати клінічне прогресування НАЖХП, яка вимагає фармакологічного лікування.

Серед візуалізуючих методів діагностики ЦП важливе значення належить УЗД із доплерографією, за допомогою якого можна вивчити морфологічні зміни печінки

та виміряти параметри кровотоку у ворітній вені, печінкових венах, загальній печінковій артерії та судинах селезінки. Застосування транзиторної еластографії дозволяє визначити еластичність печінки та є корисним методом не тільки в діагностиці фіброзу, але й у вивченні ЦП.

Важливим завданням для клініциста є також вміння виявити ознаки портальної гіпертензії. Кращим методом оцінки гемодинаміки печінки є метод дуплексного сканування, за допомогою якого можна встановити збільшення розмірів портальної вени та зменшення швидкості кровотоку по ній, що не завжди свідчить про тяжкість портальної гіпертензії, проте є маркером варикозного розширення вен стравоходу — однієї з ознак розвитку ЦП. Градієнт тиску в печінковій вені, який корелює з портокавальним градієнтом, також є важливим маркером діагностики портальної гіпертензії, декомпенсації захворювання та прогнозу виживаності, зменшення якого більше ніж на 10% дозволяє знизити можливість виникнення та ризику розвитку кровотечі з варикозних розширених вен стравоходу. Отже, початок розвитку портальної гіпертензії у пацієнтів є прогностично несприятливим показником та пов'язаний із тяжкістю перебігу захворювання, розвитком декомпенсації та смертністю.

Клінічний випадок

Пацієнт, 62 р., потрапив до клініки з діагнозом хронічне захворювання печінки для подальшого дообстеження.

З анамнезу відомо, що хворий тривалий час страждає на ожиріння, цукровий діабет (отримує пероральні гіпоглікемічні препарати та інсулін), артеріальну гіпертензію та хронічне захворювання нирок. Наявність шкідливих звичок заперечує. Відомо, що його матір померла від ЦП, генез якого встановлений не був. З роки до того у пацієнта під час профілактичного огляду було виявлено підвищення рівня АсТ та гамаглутамілтрансептидази (ГГТП). Тоді ж була проведена еластографія печінки, що показала зростання щільності органу — 20,1 кПа. Пацієнту рекомендоване подальше спостереження в динаміці.

При надходженні до стаціонару та під час обстеження у пацієнта було встановлено нормальні показники загального аналізу крові, підвищення рівня тригліцеридів, загального холестерину, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та рівня феритину. Неінвазивні клінічні методи виявлення фіброзу печінки по шкалах FIB-4 та NFS не були діагностично значущими для пацієнта. Проте при проведенні УЗД органів черевної порожнини було встановлено нерівномірну поверхню печінки та гіпертрофію каудальної частки, розміри портальної та селезінкової вен нормальні, ознаки колатерального кровообігу відсутні. Під час еластографії печінки було встановлено високі показники щільності (21,3 кПа), які можуть свідчити про розвиток ЦП та, згідно зі значеннями контрольованого параметра ультразвукового затухання (controlled attenuation parameter, CAP) (325 dB/m), про наявність стеатозу печінки. Пацієнту також було проведено біопсію та виявлено стеатоз, лобулярне запалення та фіброз F4. Встановлений гістологічний діагноз неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) S1A2F4. Подальше обстеження показало, що градієнт печінкового венозного тиску складає 10 мм рт. ст., що свідчить про значно виражену портальну гіпертензію.

У результаті комплексної діагностики було встановлено діагноз компенсований ЦП внаслідок НАСГ із клінічно значущою портальною гіпертензією та низьким ризиком формування варикозу. Пацієнту було рекомендовано змінити спосіб життя (для зниження маси тіла на 7-10%), проконсультуватися з нутриціологом, оптимізувати лікування



Г.А. Соловйова

цукрового діабету та пройти 14-денний курс в/в крапельного введення препарату **Гептрал**[®] (фармацевтична компанія Abbott) у дозі 500 мг 2 рази на добу, попередньо розчиненого у 250 мл 0,9% розчину NaCl із подальшим переходом на пероральну форму по 500 мг 2 рази на добу протягом наступних 8 тижнів. Цей лікарський засіб застосовується для сповільнення прогресування фіброзу, покращення детоксикаційної функції печінки, підвищення захисних властивостей гепатоцитів, зменшення вираженості патологічної втоми, астенії, покращення самопочуття та якості життя пацієнта.

Основною активною речовиною препарату **Гептрал**[®] є адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін), який є унікальною плейотропною молекулою, що присутня практично в усіх живих клітинах організму та найбільше споживається печінкою і головним мозком. Як відомо, для всіх хронічних захворювань печінки на етапах розвитку патологічних змін є характерним зниження біосинтезу ендогенного адеметіоніну. Застосування екзогенного S-аденозил-L-метіоніну у складі препарату **Гептрал**[®] дозволяє компенсувати його дефіцит у тканинах організму.

Адеметіонін бере участь у трьох важливих реакціях: трансметилування, транссульфування та синтезу поліамінів. Реакція трансметилування є «попередником» близько 40 біохімічних реакцій і невід'ємною складовою в синтезі фосфоліпідів. Порушення біохімічного процесу транссульфування призводить до зменшення синтезу глутатіону — потужного антиоксиданту. Доповнення лікувальної схеми препаратом **Гептрал**[®] може вплинути на механізми розвитку запалення в печінці. Крім того, адеметіонін є прекурсором синтезу поліамінів, що в подальшому впливає на ріст та диференціацію клітин. Адеметіонін, який входить до складу препарату **Гептрал**[®], також збільшує синтез таурину, який кон'югує жовчні кислоти та посилює синтез нейромедіаторів у головному мозку, що сприяє зниженню симптомів гепатогенної втоми. Таким чином, адеметіонін забезпечує антиоксидантний захист, зменшує вираженість мітохондріальної дисфункції та розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

Ефективність застосування препарату **Гептрал**[®] у пацієнтів із алкогольним ЦП (клас А та В за шкалою Чайлда — П'ю) підтверджена результатами рандомізованого подвійного сліпого мультицентрового дослідження, в якому було встановлено, що загальна летальність чи число проведених трансплантацій печінки сягало 29% у групі прийому плацебо та 12% — у пацієнтів, які приймали адеметіонін. Показники 2-річної виживаності також статистично відрізнялися у двох групах — це свідчить про те, що застосування препарату **Гептрал**[®] допомагає знизити смертність та необхідність трансплантації у пацієнтів із алкогольним ЦП (J. Mato, 1999).

Отже, рання діагностика хронічних захворювань печінки з використанням клінічних шкал та транзиторної еластографії є важливим практичним інструментом для діагностики фіброзу печінки та визначення подальшої тактики ведення пацієнтів. Крім того, застосування сучасних гепатопротекторів із доведеною ефективністю (препарат **Гептрал**[®]) на ранніх стадіях захворювання допоможе сповільнити прогресування ЦП, запобігти розвитку небезпечних для життя ускладнень, забезпечити кращу виживаність та якість життя пацієнтів.

Підготувала Ірина Неміш

