



Гептрал®
500 мг Адеметионин/Адеметіонін

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

**Швидкий результат, який
можна побачити і відчути!**

**Гептрал® доведено швидко
та надовго** знижує рівень
печінкових проб та усуває втому
при захворюваннях печінки
з внутрішньопечінковим холестазом¹⁻⁴**



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **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 пацієнтів з депресією, які отримують терапію антидепресантами. **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). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому клоніпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (CISCI), трициклічними антидепресантами (такими як клоніпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з преципітальною 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 веганство) 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. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. 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 ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час

лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. 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 неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися 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 (всередину):** 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. **Підтримуюча терапія.** Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишконому, завдяки чому адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал®

слід виймати з білестера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як 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 далі 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. **Діти.** Безпечна та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

Для публікації в спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

** швидко — протягом 7 днів, надовго — ефект зберігається протягом 3 місяців.

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. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.



О.М. Бака, науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань, завідувач гастроентерологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних технологій НАМН» України (м. Київ)

Цукровий діабет і неалкогольна жирова хвороба печінки — небезпечний дуєт

20-22 травня 2021 року в Одесі відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної діабетології», організована Українською діабетологічною асоціацією і акредитована Європейською акредитаційною радою з безперервної медичної освіти (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME). У заході взяли участь провідні українські фахівці в галузі діабетології, а також їх закордонні колеги. Насичена робоча програма конференції дала можливість охопити різні ракурси проблеми цукрового діабету (ЦД) і коморбідних патологій, а також отримати цікавий клінічний досвід колег, узяти участь у майстер-класах. Одне з найгостріших питань — це ведення хворих на ЦД із поєднаною патологією, яка погіршує загальний стан пацієнтів і знижує якість життя, але часто залишається не діагностованою. Саме таким складним захворюванням, що супроводжує ЦД, є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).

Ключові слова: цукровий діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, патологічна втома, адеметіонін

Неалкогольна жирова хвороба печінки вважається одним із найпоширеніших захворювань в усьому світі: його симптоми спостерігають у 25% (у деяких країнах у понад 30%) населення. Щодо кількості хворих на ЦД, то, за даними 2019 року, вона досягла 464 млн світової популяції і продовжує зростати. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2045 року число хворих на ЦД досягне майже 700 млн осіб. Поєднання захворювань ЦД та НАЖХП спостерігають дуже часто, і воно значуще погіршує перебіг кожного з них. Як показало дослідження італійських учених, у дітей із НАЖХП достовірно частіше діагностували інсулінорезистентність. При цьому найбільш агресивна форма жирового гепатозу зазначалася саме в пацієнтів із поєднанням НАЖХП і предіабету/діабету. За результатами згаданого дослідження центральне ожиріння виявилось найбільш значущим фактором ризику розвитку стеатогепатиту і його важкого перебігу.

Аналогічні дані представлені в систематичному огляді та метааналізі, презентованому професором Zobaif M. Younossi та опублікованому в Journal of Hepatology, в яких проаналізовано бази даних дорослих пацієнтів із ЦД починаючи з 1989 року. Був зроблений висновок про те, що НАЖХП найпоширеніше у світі хронічне захворювання печінки. При цьому ЦД 2 типу є важливим чинником ризику розвитку й прогресування НАЖХП із серйозними клінічними наслідками, оскільки частота коморбідних станів кардіоваскулярної системи в разі поєднання ЦД і НАЖХП значно вища і має тяжчий перебіг, якщо порівняти з ізолюваним ЦД 2 типу. Смертність при поєднанні ЦД і НАЖХП становить 585 випадків на 100 тис хворих, тоді як на тлі гепатиту С вона становить 4,7 випадку, а гепатиту В — 0,5 випадку на 100 тис пацієнтів. На жаль, дуже часто клініцисти не приділяють тієї уваги, на яку заслуговує цей небезпечний «дуєт» — ЦД і НАЖХП, — на відміну від гепатиту В і С.

Основні висновки систематичного огляду та метааналізу

- Поширеність НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2 типу більш ніж удвічі перевищує таку в загальній популяції.
- Загальна поширеність НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2 типу становить 55,5%.
- Загальна поширеність стеатогепатиту в пацієнтів із ЦД 2 типу становить 37,3%.
- 17% пацієнтів із НАЖХП і ЦД 2 типу мали фіброз високого ступеня за даними біопсії печінки.

Ціла низка досліджень демонструє аналогічні дані. Крім цього в журналі Diabetes care Zobaif M. Younossi опублікував нещодавно отримані дані стосовно вкрай високих економічних витрат на лікування пацієнтів із поєднанням НАЖХП і ЦД 2 типу, що потребує уважнішого ставлення до цієї проблеми, зокрема до ранньої діагностики. Але й сьогодні, незважаючи на високу поширеність НАЖХП, її рідко виявляють, і вона й досі залишається своєрідною діагностичною знахідкою при обстеженні пацієнтів, які звернулися до лікаря з приводу інших коморбідних станів (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних судин, гіпотиреоз тощо).

Неалкогольний стеатогепатит як результат НАЖХП

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) — найагресивніша форма НАЖХП, яка практично завжди, якщо порівняти зі стеатозом, призводить до цирозу печінки.

Фактори ризику НАСГ

- Метаболічні: ожиріння, ЦД і гіперглікемія, гіперліпідемія, стрімке зниження маси тіла, жорстке голодування, парентеральне харчування.
- Лікарські засоби: глюкокортикостероїди, тамоксифен, нестероїдні протизапальні препарати та ін.

Золотим стандартом диференційної діагностики НАЖХП і НАСГ є біопсія печінки, яка дає можливість оцінити запалення і фіброз.

Гістологічна картина НАЖХП:

- Ізолюваний стеатоз.
- Стеатоз із лобулярним або порталним запаленням без балонної дилатації.
- Стеатоз із балонною дилатацією, але без запалення.

НАСГ:

- Одночасна наявність стеатозу, балонної дилатації і запалення.

НАСГ асоційований із тяжкими печінковими проявами і системними захворюваннями: вищий рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), вираженіші інсулінорезистентність, серцево-судинні порушення, метаболічні коморбідні стани, фіброз. Тому оцінка пацієнтів із НАСГ має бути комплексною, з урахуванням кінцевих точок: клінічних, функціональних, економічних і PRO (patient-reported outcome), коли про результати здоров'я повідомляє сам пацієнт, а не лікар або медсестра. Методикою оцінки PRO є анкетування, яке використовують як у клінічній практиці, так і в рамках різних досліджень для оцінки ефективності лікування. PRO є частиною спектра результатів поряд із фізіологічними показниками і даними, отриманими від клініциста. Застосовують термін «парасольки», щоб оцінити якість життя, пов'язану зі здоров'ям (ЯЖПЗ), і задоволеність, функціональний стан, добробут, симптоми, комплаєнс, загальне самопочуття. Сьогодні особливу увагу приділяють саме якості життя пацієнта, яка вказує на здатність індивідуума функціонувати в суспільстві та охоплює різні складові (фізичні, духовні, психологічні, економічні тощо). У медицині оцінюється ЯЖПЗ. Це ступінь благополуччя і відчуття задоволеності тими сторонами життя, на які впливає захворювання і його лікування. Йдеться як про фізичне, так і про психічне здоров'я пацієнтів. ЯЖПЗ неможливо оцінити безпосередньо під час візиту пацієнта до лікаря, тому для цього використовують певні методики, зокрема опитувальники, в яких передбачені 3 домени, важливі для оцінки здоров'я: соціальний, психологічний і фізичний. Є величезна кількість різних опитувальників і анкет, із них найвідомішою, яку часто використовують при різних захворюваннях, є SF-36, що складається з 8 шкал і оцінює психологічне і фізичне здоров'я. Крім цього є ще ціла низка специфічних опитувальників для оцінки якості життя хворих на ЦД, зокрема ADDQoL. Цей детальний опитувальник можна застосувати і для оцінки якості життя українських пацієнтів. Для

оцінки ЯЖПЗ пацієнтів із захворюваннями печінки також застосовують велику кількість анкет, але найбільш вдалою і широко застосовуваною вважається CLDQ, а також опитувальник, окремо розроблений для пацієнтів із НАЖХП або стеатогепатитом, — CLDQ NAFLD-NASH. Найважливішими показниками PRO в оцінці якості життя пацієнтів із НАЖХП є продуктивність роботи і втоми. Остання при НАЖХП — один з основних симптомів, оскільки є характерним для захворювань печінки.

У низці досліджень була продемонстрована значно нижча якість життя в пацієнтів із ЦД і НАЖХП проти тих, хто не мав цих патологій, і хворих на гепатит С і В. У процесі аналізу базових середніх показників якості життя за оцінкою стану здоров'я найвираженішим симптомом, який значуще впливав на повсякденну діяльність пацієнтів із НАЖХП, виявилася втома.

Патологічна втома — найчастіший неспецифічний симптом захворювань печінки

За даними різних авторів, поширеність втоми різниться, проте якщо в загальній популяції вона варіює в межах 5-7%, то в пацієнтів із захворюваннями печінки цей показник сягає рівня 50-85%. Виділяють два типи втоми: ментальна (центральна) і фізична (периферична). Центральний тип характеризується відсутністю самомотивації і може проявлятися як у фізичній, так і в розумовій діяльності. Класичними проявами втоми фізичного типу є нервово-м'язова дисфункція і м'язова слабкість.

Діагностичні критерії патологічної втоми

Мають спостерігатися щодня (або майже щодня) впродовж 2 тиж за останній місяць.

Обов'язкові: значуща втома; зниження енергії; підвищена потреба у відпочинку, непропорційна рівню активності.

Додаткові (мають бути присутні мінімум 5): відчуття тяжкості в кінцівках на тлі генералізованої слабкості; зниження концентрації та уваги; зниження мотивації або зацікавленості в звичайній діяльності; безсоння або гіперсомнія; сон не дає відчуття відпочинку і відновлення енергійності; є потреба в подоланні бездіяльності; виражена емоційна реактивність на відчуття втоми; наявність проблем із короткостроковою пам'яттю; хворобливий стан після напружених протягом декількох годин.

Крім опитувальників і анкет в оцінці патологічної втоми використовують потенційні біомаркери / біологічні ознаки втоми: фізична активність, когнітивна ефективність, настрої, візуалізація головного мозку (КТ, МРТ), рівень прозапальних цитокінів.

Одна з можливих причин розвитку патологічної втоми і зміни поведінки внаслідок порушення реакції метилювання і зміни функції мозку є зниження рівня адеметіоніну на тлі захворювань печінки.

Згідно з чинними рекомендаціями з лікування НАЖХП, розробленими Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки та Європейською асоціацією з вивчення печінки (AASLD і EASL), основними загальновідомими принципами терапії є: зниження маси тіла, модифікація способу життя, дієтичні принципи, медикаментозне лікування.



О.М. Бака

На жаль, більшість лікарських засобів ще перебувають на стадії розробки. Сьогодні в лікуванні стеатогепатиту, у комплексі зі змінами способу життя, використовують зареєстровані в Україні препарати. Для терапії хронічного захворювання печінки (ХЗП) з внутрішньо-печінковим холестазом (ВПХ), незалежно від етіології, можна застосовувати оригінальний препарат Гептрал®, активною речовиною якого є адеметіонін. Адеметіонін — це молекула з плейотропною дією, задіяна в більш як 100 біохімічних реакціях, залучена в процеси синтезу великої кількості важливих молекул, регенерації, проліферації та апоптозу. Також адеметіонін сприяє посиленню елімінації тригліцеридів разом із ліпопротеїнами дуже низької щільності, що може знижувати ступінь стеатозу при НАСГ з ВПХ.

Подвійний фокус дії препарату Гептрал®

Особливості впливу на функції печінки:

- Синтез фосфатидилхоліну оновлює структуру мембран гепатоцитів і підвищує їхню текучість.
- Синтез глутатіону забезпечує антиоксидантну дію.
- Синтез таурину сприяє виведенню токсичних жовчних кислот.

Особливості впливу на функції головного мозку:

- Синтез нейромедіаторів сприяє зменшенню симптомів втоми і поліпшенню самопочуття.

Обсерваційне проспективне мультицентрове дослідження препарату Гептрал® (Virukalpattigopalratnam, 2013) у хворих на ХЗП з ВПХ показало, що на тлі лікування препаратом кількість пацієнтів зі скаргами на втому достовірно знизилася вдвічі. Це посприяло збільшенню працездатності пацієнтів і знизило економічні витрати, пов'язані з перебуванням людини на лікарняному, пропусками занять і роботи тощо.

Інше проспективне дослідження (Барановський і співавт., 2010) оцінювало адекватність застосовуваних доз. У результаті було продемонстровано, що рівні АЛТ і аспартат-амінотрансферази (АСТ) в сироватці крові нормалізувалися у 86,2% пацієнтів 1-ї групи вже через 10 днів лікування. Ефект зберігався ще впродовж 2 міс після завершення лікування.

У разі призначення препарату Гептрал® рекомендується степ-терапія:

- упродовж 2 тиж — у вигляді ін'єкцій: 1-2 флакони по 500 мг/добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово;
- упродовж ≥8 тиж — у вигляді таблеток: 2-3 таблетки по 500 мг/добу.

Висновки

НАЖХП і ЦД 2 типу — найпоширеніші хронічні захворювання у світі, які обертаються тяжкими наслідками для здоров'я пацієнтів і значними економічними збитками. Поєднання цих двох патологій значною мірою впливає на їх перебіг і прогресування. Патологічна втома є найчастішим неспецифічним симптомом, характерним для захворювань печінки і ЦД.

Запорукою успішного лікування НАЖХП і ЦД вважається комплексний підхід до терапії. Препарат Гептрал® у комплексній терапії має подвійний фокус дії — на печінку і головний мозок, тому може уповільнювати прогресування хронічних захворювань печінки і знижувати симптоми патологічної втоми, покращуючи якість життя пацієнтів із НАЖХП і ЦД.

Список літератури — у редакції.