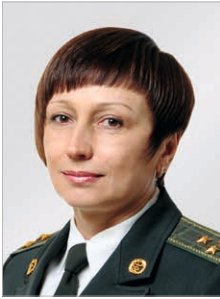


Новітні можливості гепатотропної терапії

За матеріалами XIV Українського гастроентерологічного тижня

29-30 вересня 2022 р. в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XIV Український гастроентерологічний тиждень». Наукова тематика заходу була різноплановою та включала доповіді провідних вчених України і світу на найбільш нагальні теми сучасної гастроентерології.

Начальник кафебри військової терапії Української військової медичної академії (м. Київ), полковник медичної служби, заслужений лікар України, професор, доктор медичних наук Галина Василівна Осьодло поділилася досвідом вибору гепатотропної терапії при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки.



Сьогодні медикаментозно-індуковані ураження печінки (МІУП) є недооціненою проблемою медицини [1]. Люди часто нерационально застосовують медикаменти (у тому числі антибіотики), безконтрольно вживають рослинні засоби і БАДи. Усе це провокує розвиток гепатотоксичного ефекту. Останні епідеміологічні дані не відображають реальної поширеності МІУП, а отримані показники є заниженими, що не дає змоги реально оцінити проблему МІУП і, як наслідок, контроль над гепатотоксичними засобами відсутній.

Вагомий «внесок» у поширення МІУП, окрім безконтрольного вживання гепатотоксичних засобів, внесла і пандемія COVID-19. Стратегії лікування COVID-19 включають застосування гепатотоксичних медикаментів, які переважно представлені протівірусними засобами. Згідно із сучасними даними, дисфункція печінки при COVID-19 розвивається переважно у чоловіків, людей похилого віку та пацієнтів із вищим індексом маси тіла (ІМТ). При цьому у хворих відзначається підвищення трансаміназної активності, показників холестази та порушення протеїн-синтетичної функції. Окрім того, саме по собі інфікування SARS-CoV-2 асоціюється з ураженням печінки, що пов'язано з цитопатичною дією вірусу [2]. L. Xu та співавт. (2020) при мікроскопічному дослідженні печінки пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, виявляли мікроемуліярний стеатоз, вогнищевий некроз гепатоцитів, переважання нейтрофілів у лобулярних і портальних інфільтратах та мікротромбі в синусоїдах [3]. Описані гістологічні зміни значною мірою можуть бути зумовлені не стільки самим вірусом, як медикаментозним пошкодженням печінки.

На сучасному етапі гепатотоксичність протівірусних, антимікробних та проти-запальних лікарських засобів, у тому числі і під час пандемії COVID-19, підтверджена чисельною кількістю публікацій. Відомо, що такі медикаменти, як ремдесвір, хлорохін, комбінація гідроксихлорохіну та азитроміцину, лопінавір, анакінра та інші протівірусні асоційовані з гепатотоксичністю [4]. Дані літератури також свідчать, що гепатотоксичним потенціалом володіють препарати, що застосовуються для симптоматичного лікування COVID-19, у тому числі і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Залежно від змін аланінамінотрансферази (АЛТ) і лужної фосфатази (ЛФ), розрізняють 3 типи МІУП: гепатоцелюлярний, холестатичний та змішаний. Для гепатоцелюлярного типу МІУП характерним є підвищення рівня АЛТ більше ніж у 2 рази від верхньої межі норми (ВМН), нормальний рівень ЛФ та коефіцієнт R (співвідношення рівнів АЛТ і ЛФ) ≥ 5 . Якщо рівень АЛТ перебуває в межах нормальних значень, а рівень ЛФ сягає більше 2 ВМН при індексі $R \leq 2$, діагностують холестатичний тип МІУП. Для змішаного типу характерним є підвищенням рівнів АЛТ та ЛФ більш ніж у 2 рази та індексом $R=2-5$.

Згідно з результатами ROC-аналізу, коефіцієнт R було визнано маркером ризику смертності ($AUC=0,713$; $p=0,001$) та очікуваної ймовірності госпіталізації до реанімації ($AUC=0,636$; $p=0,001$) у хворих на COVID-19 ($n=554$). При цьому найгірші прогнози мали пацієнти з холестатичним (26,5%) та змішаним (36,1%) типами МІУП [5].

У 2019 р. Європейською асоціацією з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) були розроблені клінічні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із МІУП, відповідно до яких ключовими факторами розвитку МІУП були визнані рослинні засоби та БАДи, наявність у пацієнта компонентів метаболічного синдрому (МС), хронічного гепатиту С і В, вживання пероральних контрацептивів та інших медикаментів [6-8].

Діагноз повинен ґрунтуватися на ретельному вивченні анамнезу й оцінці потенційно небезпечних для печінки медикаментів, що використовувалися впродовж 3-х місяців до появи симптомів, із виключенням усіх інших причин [6]. Для визначення етіологічного чинника МІУП доцільним є використання безкоштовного вебсайту LiverTox®, який інформує про ураження печінки при застосуванні медикаментів, рослинних засобів та БАДів.

Сучасні стратегії лікування МІУП включають припинення введення препарату, що став першопричиною ураження печінки. Залежно від ступеня ураження печінки, лікування може проводитися як на амбулаторно, так і стаціонарному рівнях. При наявності у хворого легкого та помірного ступеня тяжкості МІУП лікування може проводитися в амбулаторних умовах. Госпіталізація показана пацієнтам із МІУП, які мають печінково-клітинну недостатність, виражену клінічну симптоматику (блювання, зневоднення, кровотеча, ознаки печінкової енцефалопатії) з несприятливим прогнозом.

При лікуванні МІУП показаний адеметіонін, який виступає ендogenous коензимом та донором метильної групи в реакціях трансметилування, опосередковано сприяючи синтезу фосфоліпідів клітинної мембрани. Гепаметіон® (виробництва АТ «Київмедпрепарат» (корпорація «Артеріум») — перший і єдиний вітчизняний адеметіонін, що представлений у дозуванні 500 мг у формі ін'єкцій для внутрішньовенного (в/в) та внутрішньом'язового (в/м) введення, а відтепер і кишково-розчинних таблеток. Препарат Гепаметіон® виготовляється з італійської сировини, так само як і оригінальний препарат. Ефективність адеметіоніну як гепатопротектора підтверджена при лікуванні різних типів МІУП.

Ефективність і безпека застосування адеметіоніну при лікуванні МІУП доведена результатами численних досліджень [9]. B. Vincenzi та співавт. (2011) підтвердили гепатопротекторну ефективність адеметіоніну в пацієнтів із колоректальним раком, які підлягали хіміотерапії (схема FOLFOX). Так, включення препарату до схеми комплексного лікування зменшувало потребу у відтермінуванні наступного курсу хіміотерапії (до 4 проти 11%; $p<0,0001$) та у зменшенні дози хіміотерапевтичних препаратів (у 3 проти 18%; $p=0,031$) [10].

Повномасштабна війна на території нашої країни також загострила ще одну актуальну тему сучасної медицини, а саме — розвиток реактивного гепатиту на тлі вогнепальних мінно-вибухових та кульових поранень. Так, внаслідок цих поранень, окрім механічної травми у місці безпосереднього впливу, також наявні чисельні вторинні ускладнення,

у тому числі реактивний гепатит, який спостерігається у 41-45% поранених.

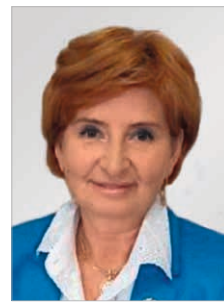
На завершення своєї доповіді Галина Василівна навела власний клінічний досвід застосування внутрішньовенного адеметіоніну (Гепаметіон®) при реактивному гепатиті, що розвинувся на тлі вогнепального поранення гомілки.

Клінічний випадок

Пацієнт Н., госпіталізований 26.06.2021 р. до клініки травматології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з діагнозом вогнепальне кульове поранення правої гомілки, вогнепальний перелом обох кісток правої гомілки. Травматичний шок II ст.

На 5-й день госпіталізації у пацієнта розвинувся реактивний гепатит, біохімічні показники: АЛТ — 474,2, аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 365,9, загальний білок — 56,9. Пацієнту було призначено Гепаметіон® внутрішньовенно.

На тлі застосування препарату Гепаметіон® спостерігалось суттєве покращення стану пацієнта, на 10-й день лікування значно знизилася біохімічні показники: АЛТ — 68,8, АСТ — 27,3, загальний білок — 68,2.



Професор кафедри терапії № 1 медичної діагностики, гематології та трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Ольга Олександрівна Бондаренко у своїй доповіді акцентувала увагу на гепатотропній терапії при метаболічно асоційованих захворюваннях.

У реаліях сьогодення метаболічно асоційовані захворювання набувають значного поширення в усьому світі. Цьому сприяє урбанізація населення, зокрема сидячий спосіб життя, низька фізична активність, шкідливі звички та стрес, визнані факторами, які відіграють ключову роль у розвитку метаболічних порушень. При цьому небезпека криється у тому, що симптоми цієї групи захворювань легко не помітити на початкових стадіях через їх поліморбідність, латентний період та стерті клінічні симптоми [9].

Результати епідеміологічного дослідження EUROASPIRE V продемонстрували, що в Україні поширеність ожиріння (індекс маси тіла $>30 \text{ kg/m}^2$) досягає 41%, артеріальної гіпертензії (АГ) — 47%, цукрового діабету (ЦД) — 24%. Рівень проатерогенного холестерину ліпопротеїдів низької щільності $\geq 1,8 \text{ ммоль/л}$, що асоціюється з високим кардіоваскулярним ризиком, за результатами цього ж дослідження, фіксується у 82% населення.

Сьогодні відомо, що МС зумовлює розвиток складних типів патології, саме тому вкрай важливо вчасно виявити перші його прояви та вжити заходів для корекції кожного з його компонентів. Основні складові МС представлені збільшенням окружності талії, дисліпідемією, АГ та інсулінорезистентністю (ІР), яка включає ЦД 2 типу, збільшення глюкози плазми натще і порушення толерантності до глюкози. При цьому наріжним каменем МС вважається саме ІР, яка відіграє ключову роль у розвитку супутньої патології, у тому числі ішемічної хвороби серця, АГ, а також метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки

(МАЗХП), яка раніше називалася неалкогольною жировою хворобою печінки. Так, дані експериментальних досліджень підтверджують кореляцію між МС і функціонуванням органів травлення. Згідно з ними, у пацієнтів із ІР частіше виявляються органічні та функціональні розлади з боку травного тракту, у тому числі гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, недостатність кардії, киля стравохідного отвору діафрагми, стеатоз печінки та стеатогепатит, гіпомоторна дискінезія товстої кишки і хронічний гепатит.

Сьогодні також наявні дані, які свідчать, що МАЗХП призводить до зростання ймовірності кардіоваскулярних подій включно з гострим коронарним синдромом та інсультом, незалежно від наявності інших факторів ризику. Точний патофізіологічний механізм впливу МАЗХП на стан серцево-судинної системи та його виразність остаточно не визначені, проте цей діагноз вимагає від пацієнта корекції способу життя, а також прицільного контролю таких показників, як артеріальний тиск, ліпіди крові та глікемія [10]. При відсутності корекції стану МАЗХП може призвести до смерті, що переважно зумовлено кардіоваскулярними захворюваннями (13-57%), злоякісними новоутвореннями різної локалізації (6-28%), прогресуванням фіброзу печінки до цирозу (2,8-19%) тощо. Виражений фіброз при МАЗХП асоціюється не лише зі зростанням смертності, а й супроводжується збільшенням частоти таких захворювань, як гепатоцелюлярна карцинома, варикозне розширення вен стравоходу та інші метаболічно асоційовані патологічні стани [11]. Наявні також дані щодо системних клінічних проявів МАЗХП з боку ЦНС, зокрема, у половини хворих на МАЗХП спостерігається когнітивна дисфункція [12].

При менеджменті хворих цієї групи однією з ключових проблем є відсутність стандартизованих протоколів лікування. Так, Всесвітня гастроентерологічна організація (World Gastroenterology Organization) у своїх рекомендаціях щодо менеджменту МАЗХП та неалкогольного стеатогепатиту визнає відсутність схваленої, заснованої на доказах медикаментозної терапевтичної стратегії лікування метаболічно асоційованих захворювань. Відповідно, за відсутності лікування клініцисти розглядають різні варіанти терапії таких пацієнтів, що включають модифікацію способу життя та фармакотерапію.

Ольга Олександрівна зазначила, що на сучасному етапі як базисні препарати для лікування МАЗХП та корекції метаболічних розладів використовуються гепатопротекторні засоби, з яких на особливу увагу заслуговує Гепаметіон® — єдиний вітчизняний адеметіонін, зареєстрований у дозі 500 мг у формі ліофізітала для ін'єкцій, який можна використовувати як в/в, так і в/м, а відтепер і в новій формі — кишковорозчинних таблеток по 500 мг. Препарат виготовляється з якісної італійської сировини. При цьому має доступну ціну. Гепаметіон® може розглядатися як один з основних засобів для корекції патологічних порушень у пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом при хронічних захворюваннях печінки, у тому числі й у вагітних жінок. Рекомендована схема застосування препарату Гепаметіон® 2x2: 2 флакони по 500 мг на добу в/в або в/м протягом 2 тижнів із подальшим переходом на таблетовану форму у дозі 2 таблетки по 500 мг на добу протягом 2 місяців.

Список літератури знаходиться у редакції.

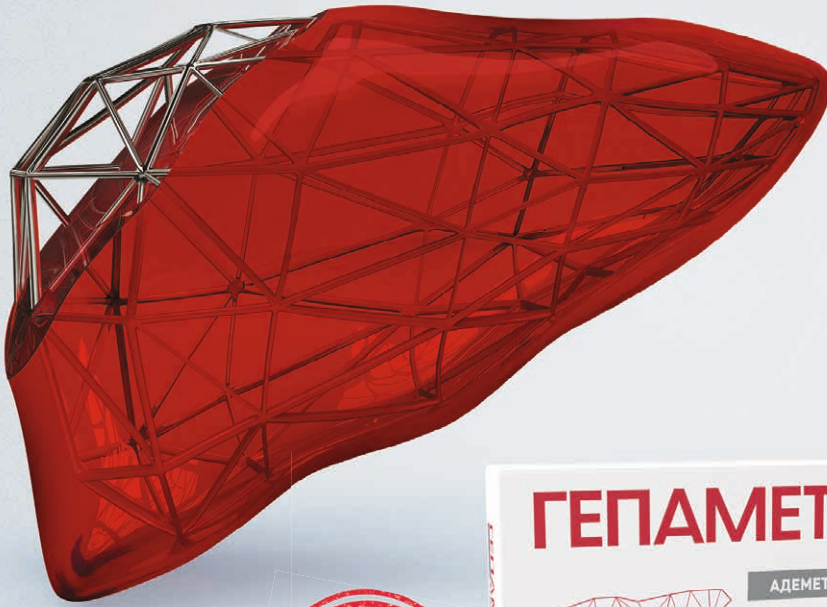
Підготувала Анна Хиць



ГЕПАМЕТІОН®

ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ
АДЕМЕТІОНІН В ДОЗУВАННІ

500 мг



ПРОГНОЗОВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ

Адеметіонін:

- Є ключовою ланкою в реакціях детоксикації в печінці*
- Стимулює регенерацію клітин та проліферацію гепатоцитів*
- Має антиоксидантну дію*

Лікарський засіб **Гепаметіон®**, ліофілізат для розчину для ін'єкцій

Склад: 1 флакон з ліофілізатом містить: S-аденозил-L-метіоніну 1,4-бутандисульфату 949 мг у перерахуванні на адеметіоніну катіон — 500 мг; 1 ампула з розчином містить: L-лізин, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат 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 (див. розділ «Склад»). Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або сприяють гомоцистемії (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). **Спосіб застосування та дози.** Для внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування ліофілізований порошок необхідно розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. **Початкова терапія.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу впродовж 2 тижнів. Значуща початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози та проводити інфузію повільно впродовж 1–2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень адеметіонін застосовували близько 2000 пацієнтів. Найчастіше під час лікування адеметіоном повідомляли про головний біль, діарею та нудоту. З боку шлунково-кишкового тракту: часті — біль у животі, діарея, нудота; нечасто — сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання, езофагіт; рідко — здуття живота. Загальні розлади та реакції у місці введення: часті — астенія, нечасті — набряк, гіпертермія, озноб, реакції у місці введення, некроз у місці введення, рідко — нещадання. З боку імунної системи: нечасто — гіперчутливість, анафілоїдні реакції або анафілактичні реакції (наприклад, гіперемія, диспноє, бронхоспазм, біль у спині, дискомфорт у грудній клітці, зміни артеріального тиску (гіпотензія, гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія)). Інфекції та інвазії: нечасто — інфекції сечовивідних шляхів. З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто — артралгія, м'язові судороги.

Лікарський засіб **Гепаметіон®**, таблетки кишковорозчинні

Склад: 1 таблетка містить 949 мг S-аденозил-L-метіоніну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг адеметіоніну катіону. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. **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 (див. розділ «Склад»). Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або сприяють гомоцистемії (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). **Спосіб застосування та дози.** Початкова терапія. Перорально (всередину): рекомендована доза становить 10–25 мг/кг маси тіла на добу. Значуща початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально 800–1600 мг/добу. Індивідуальна початкова та підтримуюча доза повинна визначатися лікарем залежно від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних дозувань препарату в обігу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. **Побічні реакції.** 8 ході клінічних досліджень адеметіонін застосовували приблизно 2000 пацієнтів. Найчастіше під час лікування адеметіоном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. З боку шлунково-кишкового тракту: часті — біль у животі, діарея, нудота; нечасті — сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання, езофагіт; рідко — здуття живота. З боку імунної системи: нечасто — гіперчутливість, анафілоїдні реакції або анафілактичні реакції (наприклад, гіперемія, диспноє, бронхоспазм, біль у спині, дискомфорт у грудній клітці, зміни артеріального тиску (гіпотензія, гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія)). Інфекції та інвазії: нечасті — інфекції сечовивідних шляхів. З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасті — артралгія, м'язові судороги. З боку нервової системи: часті — головний біль; нечасті — запаморочення, парестезії, дисгевзія.

* Н.В. Харченко. Адеметіонін та його роль в антиоксидантній захисті при хронічних дифузних захворюваннях печінки. — Здоров'я України, тематичний № 2, травень 2014.

Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Інформація наведена у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ «Гепаметіон», ліофілізат для розчину для ін'єкцій (Р.П. № UA/18995/01/01 від 07.10.2021 до 07.10.2026) та ЛЗ «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні (Р.П. № UA/19198/01/01 від 10.02.2022 до 10.02.2027). Виробник: АТ «Галичфарм» (виробництво розчинника), Україна, АТ «Київмедпрепарат» (виробництво таблеток та ліофілізату, випуск серії готового лікарського засобу), Україна. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.09.2022 р.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей

