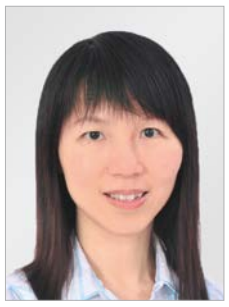
Ефективність використання препарату Гептрал® у лікуванні коморбідної патології печінки

19 лютого 2020 року за ініціативи компанії Abbott відбулася науково-практична конференція у форматі телемосту «Місце адеметіоніну в лікуванні коморбідної патології печінки» за участю практичних лікарів з вісімнадцяти міст України та інших країн. З привітаннями до учасників конференції звернувся головний модератор заходу директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Степанов Юрій Миронович. Він також звернув увагу присутніх на актуальність питань діагностики та ефективного лікування захворювань печінки на тлі супутньої патології.



З доповіддю «Місце адеметіоніну в лікуванні коморбідної патології печінки» виступила **доктор медичних наук, професор Грейс Вонг (м. Гонконг, Китай).**

– Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з поширених патологій (M. Gaggini et al., 2013), яка часто супроводжується ожирінням та підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). Під впливом оксидативного стресу та інших факторів ризику відбувається пошкодження гепатоцитів із подальшою трансформацією НАЖХП в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який згодом призводить до розвитку цирозу печінки. Згідно з останніми статистичними даними, НАСГ уражає близько 25% дорослих людей в усьому світі та є однією з провідних причин розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у мешканців США (V. Wong et al., 2016; Z. Younossi et al., 2018). Тому практичним лікарям ліпше розпочинати лікування таких хворих на стадії НАЖХП чи НАСГ, щоб мінімізувати розвиток ускладнень від прогресування захворювання.

Однією з важливих умов ефективної терапії НАСГ є корекція способу життя за допомогою довготривалих та комплексних програм по зниженню маси тіла з урахуванням стану коморбідності. Згідно з результатами досліджень, отриманих E. Vilar-Gomez et al. (2015), при втраті близько 10% маси тіла у хворих спостерігалася стабілізація мембран гепатоцитів та зменшення вираженості фіброзу печінки. У пацієнтів із морбідним ожирінням або у хворих із ІМТ>35 кг/м^2 та наявністю супутніх захворювань одним з можливих варіантів лікування є проведення баріатричних оперативних втручань через неможливість позбутися зайвої маси тіла, змінивши спосіб життя. Також пацієнтам необхідно відмовитися від вживання навіть мінімальних доз алкогольних напоїв, що негативно впливають на функціональний стан гепатоцитів (F. Aberg et al., 2019).

До медикаментозних засобів корекції НАСГ відносять використання вітаміну Е, піоглітазону (агоніст PPAR-γ), ліраглютиду (агоніст GLP-1), обетихолевої кислоти (агоніст фарнезоїдних Х-рецепторів). Дослідження дії елафібранору, ценікривіроку, селонсертибу знаходиться на стадії клінічних випробувань (V. Wong et al., 2016).

Одним з оптимальних препаратів є адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін – SAMe), молекула якого є фізіологічним субстратом (J. Mato et al., 1997) багатьох біохімічних реакцій (попередник синтезу глутатіону та донатор метильних груп у реакціях трансметилювання нуклеїнових кислот, біогенних амінів). Також адеметіонін має антиатерогенний (впливає на синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцеридів), протизапальний (індукує синтез інтерлейкіну-10 та пригнічує активність фактора некрозу пухлин-α) та захисний (інгібує апоптоз нормальних гепатоцитів) ефекти (Z. Song et al., 2003; M. Martinez-Chantar et al., 2002; C. Webster et al., 2002).

З метою визначення ефективності препарату **Гептрал®** у лікуванні НАЖХП було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участю 84 пацієнтів. Усіх хворих було поділено на 3 клінічні групи: до I входило 29 пацієнтів, які приймали препарат **Гептрал®** у дозі 1200 мг на добу, до II – 27 пацієнтів, що приймали препарат у дозі 800 мг на добу, до III – 28 учасників, які отримували плацебо. Основні лабораторні показники оцінювалися через 10 днів, 1 та 4 місяці. В результаті дослідження рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) нормалізувався через 10 днів у 86,2% пацієнтів, які приймали препарат **Гептрал®** у дозі 1200 мг на добу та через 1 місяць у 81,5% пацієнтів, які отримували адеметіонін у дозі 800 мг на добу (дозозалежний ефект). Також відзначалося зменшення вираженості холестазу, втоми, шкірного свербежу та жовтяниці (A.Y. Baranovsky et al., 2010).

В іншому проспективному обсерваційному дослідженні на базі 23 дослідницьких центрів в Індії пацієнти з ознаками внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) приймали адеметіонін (**Гептрал®**) у дозі від 800 до 1200 мг на добу. В результаті застосування препарату у них значно зменшився шкірний свербіж, жовтяниця, а також втомлюваність (у 32,5% пацієнтів при першому візиті та у 75,8% – при другому, p<0,0001). Також більшість пацієнтів відзначили хорошу переносимість препарату (M.P. Virukalpattigopalratnam et al., 2013).

Щоб отримати достатній клінічний ефект при застосуванні препарату **Гептрал®**, необхідно починати терапію з ін'єкцій по 500 мг на добу, в подальшому збільшуючи дозу до 1000 мг протягом двох тижнів, а далі перейти на пероральний прийом 2-3 таблеток на добу на необхідний період.

Професор Грейс Вонг також поділилася з присутніми власним клінічним досвідом щодо використання препарату **Гептрал®** у лікуванні пацієнтів із коморбідною патологією печінки з ВПХ.

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 47 р., звернулася зі скаргами на підвищену втомлюваність. З анамнезу відомо, що К. страждає на цукровий діабет та вживає близько 4-5 алкогольних напоїв протягом тижня. Вихідні лабораторні показники у пацієнтки були такими: альбумін 41 г/л, загальний білірубін 16 мкмоль/л, лужна фосфатаза (ЛФ) 122 ОД/л, АЛТ 88 ОД/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) 96 ОД/л, γ-глутамілтранспептидаза (ГГТП) 226 ОД/л, тромбоцити 214×10^9/л, міжнародне нормалізоване співвідношення 1,01, HBsAg/anti-HCV не виявлено, рівень цукру натщесерце становив 7,7 ммоль/л, загальний холестерин 6,2 ммоль/л, тригліцериди 3,3 ммоль/л. Було проведено ультразвукове дослідження печінки з виявленням ознак стеатозу. За даними еластографії (ФіброСкан) жорсткість паренхіми склала 7,7 кПА, показник контрольованого параметра затухання ультразвуку (CAP) – 322 дБ/м, що є ознакою тяжкого стеатозу. Основні рекомендації для пацієнтки були такими: виконання регулярних фізичних вправ, зменшення споживання алкоголю (до 1-2 напоїв на тиждень), додавання нових пероральних гіпоглікемічних препаратів та прийом адеметіоніну у дозі 1000 мг на добу. В результаті лікування показники функціонального стану печінки покращилися (значення ЛФ зменшилося до 9 ОД/л, АЛТ – до 45 ОД/л, АСТ – до 40 ОД/л).

Отже, при застосуванні препарату **Гептрал®** відзначається покращення функціонального стану печінки та зменшується виразність симптомів у пацієнтів із НАЖХП та внутрішньопечінковим холестазом.

У зв'язку з актуальністю теми та її важливим практичним значенням у модераторів з Мінська, Дніпра, Києва, Одеси та Харкова виникла велика кількість запитань до професора Грейс Вонг. Особливу зацікавленість присутні виявили до особливостей раннього діагностування НАЖХП за умови нормальних біохімічних показників крові пацієнта. Відповідаючи на питання, професор Д.Є. Данилов (м. Мінськ, Білорусь) наголосив на доцільності застосування еластографії печінки з режимом CAP у пацієнтів із нормальними біохімічними показниками за наявності метаболічного синдрому. При припущенні наявності цирозу чи активного фіброзу рекомендоване проведення біопсії печінки, яку застосовують не тільки у діагностиці, але й в оцінці ефективності лікування. У професора Л.Л. Пінського (м. Київ) особливу зацікавленість викликало використання феритину під час обстеження хворих із НАЖХП. Професор Грейс Вонг зазначила, що цей показник дозволяє оцінити активність запального процесу під час діагностики та оцінки ефективності лікування. Питання доцільності використання 13С-метацетинового дихального тесту у хворих з НАЖХП викликало зацікавленість у професора О.О. Бондаренко (м. Львів). Пані Грейс Вонг висловила думку щодо ефективності цього тесту та довготривалості дослідження порівняно з використанням еластографії з режимом CAP.

З доповіддю «НАЖХП: приховані загрози та можливості терапії» виступив **професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Леонід Леонідович Пінський.**

– Проблема поширеності та ранньої діагностики НАЖХП є одним з важливих та дискусійних питань сьогодення. Адже ця патологія є другим захворюванням після алкогольної хвороби печінки, внаслідок якої розвивається цироз, що в подальшому веде до необхідності трансплантації печінки. Часто НАЖХП є випадковою знахідкою при первинному зверненні пацієнтів з приводу цукрового діабету, жовчнокам'яної хвороби, ССЗ та інших хронічних захворювань (V. Ratziu et al., 2015). Тому необхідно повною мірою оцінити усі скарги пацієнта, звернувши увагу на один із важливих симптомів захворювання печінки – підвищеної втомлюваності. Зазвичай патологічна втомлюваність супроводжується нездатністю виконувати рутинну роботу протягом 6 або більше місяців, наявністю хронічної соматичної патології в анамнезі, не пов'язаної з фізичними навантаженнями, яка з часом прогресує.

Одним з оптимальних засобів лікування НАЖХП з ознаками ВПХ є препарат **Гептрал®**. Основною діючою речовиною є адеметіонін, зниження рівня якого супроводжується погіршенням функціональних показників печінки та подальшим розвитком структурних та дистрофічних змін (Q.A. Anstee et al., 2012). Адеметіонін також бере участь у синтезі фосфатидилхоліну (забезпечує відновлення структури мембран гепатоцитів), глутатіону (антиоксидатна та дезінтоксикаційна дія), таурину (виведення токсичних жовчних кислот), нейромедіаторів (зменшує прояви патологічної втоми) (S. Saigal et al., 2019). Згідно з результатами рандомізованого дослідження L. Boming et al. (2011), у групі прийому адеметіоніну (препарату **Гептрал®**) у дозі 500 мг 2 рази на добу перорально протягом 8 тижнів спостерігалося достовірне покращення показників ліпідного профілю та зниження рівня трансаміназ у пацієнтів із НАЖХП із ВПХ. Клінічна ефективність застосування препарату **Гептрал®** склала 90,3% в основній групі та 32,3% у контрольній (пацієнти приймали вітамін С перорально 3 рази на добу протягом 8 тижнів, p<0,05). Для отримання бажаного ефекту від лікування доцільним є використання стептерапії «2+8»: спочатку внутрішньовенне введення 500-1000 мг (1-2 флакони препарату **Гептрал®** внутрішньом'язово чи внутрішньовенно) протягом двох тижнів з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 500 мг 2-3 рази на добу протягом 8 тижнів.

Отже, у ході проведеного телемосту лікарі-практики ознайомилися з науково обґрунтованою інформацією та взяли активну участь в обговоренні основних моментів ефективного застосування препарату Гептрал® у клінічній практиці. Тому використання адеметіоніну в оптимальній дозі є рекомендованим для використання у терапії пацієнтів з проявами жовтяниці та свербежу, з НАЖХП та ознаками ВПХ.

Підготувала ***Ірина Неміш***

Abbott

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 адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **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 прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, 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 адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. 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 адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні 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 прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блістера 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 адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін 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 адеметіоніном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астенію, 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 адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну 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-adenosyl-methionine 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.

За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2135671