

Сучасний погляд на фармакотерапію неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника

Одним із актуальних питань сучасної гастроентерології є вибір оптимальної тактики лікування пацієнтів із коморбідними неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), враховуючи їх патогенетичні взаємодії. Адже при порушенні однієї з ланок цієї складної системи (наприклад, при ураженні печінки) збільшується навантаження на детоксикаційну функцію мікрофлори кишечника, що призводить до її виснаження та нового посиленого впливу неутілізованих шкідливих продуктів обміну на структуру та діяльність гепатоцитів.



У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника» сучасним поглядом на проблему ефективного лікування НАЖХП у пацієнтів із ЗЗК виступила доктор медичних наук, професор Олена Михайлівна Левченко. У своєму виступі вона надала сучасне визначення НАЖХП,

згідно з яким в основі цієї патології лежить наявність стеатозу печінки за даними візуалізуючого чи гістологічного дослідження при відсутності причин, які викликають вторинне накопичення жиру в печінці, таких як споживання великої кількості алкоголю (>30 г/день для чоловіків та >20 г/день для жінок) чи попередній прийом стеатогенних препаратів (N. Chalasani et al., 2018). Актуальність теми зумовлена тим, що НАЖХП є найбільш поширеною патологією серед захворювань печінки (55,8%), яка у 21,7% випадків призводить до розвитку цирозу печінки та підвищення ризику виникнення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК; V.W. Setiawan et al., 2016).

У клінічній практиці лікарів НАЖХП часто пов'язана з іншими супутніми патологіями, такими як метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, жовчнокам'яна хвороба та синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), які погіршують перебіг основного захворювання.

Кишкова мікрофлора – складний метаболічний орган, подібний до печінки, дефекти функціонування якого призводять до серйозних порушень здоров'я (Б.А. Шендеров, 1998). У нормальних умовах діяльності здорового мікробіому кишечника забезпечує детоксикаційну, антимутагенну та антиканцерогенну функції завдяки гідролізу продуктів метаболізму білків, ліпідів та вуглеводів, декон'югації жовчних і гідроксилювання жирних кислот, інактивації гістаміну, ксенобіотиків, руйнування токсичних метаболітів та небажаних ферментів (В.М. Бондаренко та ін., 2008).

На сьогодні відомо, що СНБР у пацієнтів із НАЖХП виступає як можливий фактор розвитку стеатозу та стеатогепатиту. Адже печінка та мікрофлора кишечника є двома взаємопов'язаними детоксикаційними системами організму. При пошкодженні гепатоцитів та зниженні їх функціональної активності посилюється вплив токсичних речовин на мікрофлору кишечника. Внаслідок порушення балансу кишкового мікробіому відбувається накопичення ендотоксинів та активація продукції прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-8), які сприяють посиленому навантаженню на детоксикаційну функцію печінки та подальшому метаболічному ураженню органа (П.О. Богомолів, 2003; А.О. Буєверов, 2012).

Механізм формування стеатозу печінки у пацієнтів з патологією кишечника починається із надлишкового надходження в гепатоцит із кишечника продуктів гідролізу ліпідів, глюкози, фруктози, галактози, алкоголю. В результаті надмірної концентрації жирних кислот та порушення глюконеогенезу відбувається посилення продукції тригліцеридів, порушення виведення ліпопротеїдів дуже низької щільності, які транспортують ліпіди в гепатоцит, та переважання клітин печінки вільними жирними кислотами, що на кінцевому етапі призводить до активації пероксидного окислення ліпідів.

Важлива роль у подальшій трансформації стеатозу в стеатогепатит належить транслокації мікрофлори кишечника та надходженню мікробів, бактеріальних ліпополісахаридів і токсинів у печінку через систему портальної вени. Внаслідок цього відбувається підвищення продукції прозапальних цитокінів жировою тканиною (цитотоксичний ефект), збільшення концентрації вільних жирних кислот (пряма пошкоджувальна дія на мембрани

гепатоцитів), накопичення реактивних форм кисню (розвиток оксидативного стресу) та утворення надмірної кількості високотоксичних ксенобіотиків.

При відсутності лікування та прогресуванні стеатогепатиту внаслідок активації цитолізу відбувається вихід жирових залишків у міжклітинний простір, що провокує розвиток інтерстиціального запалення, яке в поєднанні з механічним і запальним пошкодженням печінкових вен згодом призводить до активації фіброзу та розвитку цирозу печінки.

НАЖХП називають «мовчазним» захворюванням, адже клінічні прояви хвороби та лабораторні дані не завжди дають можливість швидко встановити діагноз. Основними скаргами у таких пацієнтів є патологічна втома (44%), когнітивна дисфункція (50%) та можлива втрата свідомості (43%), які, за даними опитувальників оцінки повсякденної активності пацієнтів (Patient Reported Outcome Measures Health Assessment Questionnaire, PROMs-HAQ), істотно впливають на щоденну діяльність та якість життя 69% обстежуваних (J.L. Newton, 2010). Тому через відносно неспецифічні симптоми НАЖХП часто недооцінюють у сучасній структурі захворюваності, адже тільки у 39,4% пацієнтів із підвищеним рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) підозрюють цю патологію, з них тільки 21,5% встановлюють діагноз. Більшості пацієнтів із підтвердженою патологією (15%) надають рекомендації щодо зміни способу життя, проте тільки 10,5% хворих спрямовують до вузьких спеціалістів. Інші 60% недіагностованих пацієнтів навіть не підозрюють про наявність у них НАЖХП, яка з часом може прогресувати до цирозу печінки та закінчитися смертю (P. Blais et al., 2015; C.D. Byrne et al., 2015).

Важливим етапом подальшого ефективного лікування є також проведення диференційної діагностики НАЖХП з іншими хронічними захворюваннями печінки, починаючи від алкогольної жирової хвороби печінки, вірусних гепатитів до вторинного неалкогольного стеатогепатиту при синдромі мальадсорбції, дивертикульозі товстої кишки, СНБР, швидкому зниженні маси тіла та тривалому (більше 2 тижнів) парентеральному харчуванні.

Оскільки важливими предикторами розвитку цієї патології є наявність ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому, то одним із завдань терапії є зменшення впливу супутніх негативних метаболічних факторів на перебіг захворювання шляхом корекції способу життя. У дослідженні G. Musso et al. (2012) було виявлено, що зниження маси тіла на $\geq 10\%$ запобігає прогресуванню захворювання, проте не впливає на зменшення гістологічної активності. E. Vilar-Gomez et al. (2015) отримали інші дані про вплив корекції маси тіла на $\geq 10\%$ на морфологічне регресування НАЖХП. Сьогодні пацієнтам із НАЖХП рекомендують дотримуватися середземноморської дієти, до складу якої входить велика кількість овочів, фруктів, зелені, морепродуктів, риби, оливкової олії та яка виключає трансжири.

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 2018 р., у лікуванні НАЖХП необхідно надавати перевагу лікарським засобам, які можуть сприяти сповільненню прогресування захворювання. Таким препаратом на українському фармацевтичному ринку є Гептрал® 500 мг (компанія Abbott), діючою речовиною якого є адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін – SAmE), ефективність якого підтверджена численними науковими даними.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні всіх учасників (84 пацієнти) було поділено на 3 клінічні групи: у першій пацієнти приймали препарат Гептрал® у дозі 1200 мг/добу перорально, у другій – 800 мг/добу, у третій отримували плацебо. Тривалість прийому лікарського засобу склала 4 місяці.

У результаті тривалого лікування препаратом Гептрал® було відзначено його позитивний вплив на зменшення клінічних проявів астеничного синдрому та ступеня вираженості стеатозу за даними ультразвукового дослідження (УЗД), а також зниження рівня біохімічних маркерів цитолізу (АЛТ та аспартатамінотрансферази – АСТ). Крім того, пацієнти, які приймали препарат Гептрал® у дозі 1200 мг/добу, швидше досягли бажаного результату лікування, ніж група, яка приймала по 800 мг/добу, що свідчить про дозозалежний ефект адеметіоніну (А.Ю. Барановський і соавт., 2010).

В іншому рандомізованому дослідженні L. Boming et al. (2011) взяли участь 62 пацієнти з НАЖХП та внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ), яких було розділено на 2 клінічні групи: в основній хворим було призначено препарат Гептрал® у дозі 1000 мг/добу, а в контрольній – вітамін С у дозі 600 мг/добу. Тривалість лікування склала 8 тижнів. У результаті дослідження було виявлено, що у пацієнтів, які приймали адеметіонін, спотстерігалася нормалізація біохімічних маркерів цитолізу (АЛТ та АСТ) та зниження рівня тригліцеридів $\geq 30\%$, загального холестерину $\geq 20\%$ ($p < 0,05$). Отже, клінічна ефективність застосування препарату Гептрал® у пацієнтів із НАЖХП та ВПХ була вищою, ніж у контрольній групі, та склала 90,3%.

Результати обсерваційного проспективного мультицентрового дослідження за участю 253 пацієнтів, які приймали адеметіонін у дозі 800-1200 мг/добу протягом 6 тижнів, свідчать про нормалізацію рівня біохімічних маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ, γ -глутамілтранспептидази – ГГТП), зменшення проявів жовтяниці, свербіжу та втоми у пацієнтів цієї групи ($p \leq 0,01$) (M.P. Virukalpattigopalratnam et al., 2013).

Отримані результати клінічних досліджень свідчать про клінічну ефективність застосування пацієнтами з НАЖХП та ВПХ адеметіоніну (препарату Гептрал®), який за хімічною будовою є похідним амінокислоти метіоніну та аденозинтрифосфату. SAmE бере участь більше ніж у 100 біохімічних реакціях метилювання, виступаючи основним донором метильних груп (CH_3) для подальшого синтезу фосфатидилхоліну та ДНК у печінці та нейромедіаторів у головному мозку. Тому в умовах дефіциту адеметіоніну знижується активність реакцій трансметилювання, транссульфування, що індукує розвиток стеатозу та стеатогепатиту (через 8 місяців) та ГЦК (через 14 місяців) в експериментальному дослідженні (S.C. Lu, 2001).

Представлені наукові дані свідчать про участь адеметіоніну в перебігу багатьох клітинних реакцій, які забезпечують нормальне функціонування організму людини в цілому. Тому пацієнтам із НАЖХП та ВПХ рекомендовано застосовувати препарат Гептрал®, при прийомі якого покращується самопочуття, зменшується відчуття втоми, вираженості холестатичного та цитолітичного синдромів, покращується ліпідний профіль та знижується ступінь стеатозу печінки за даними УЗД (А.Ю. Барановський і соавт., 2010; L. Boming et al., 2011; M.P. Virukalpattigopalratnam et al., 2013).

На українському фармацевтичному ринку препарат Гептрал® представлений у 2 формах випуску: ліофілізованого порошку для ін'єкцій 500 мг і таблеток 500 мг. Рекомендована схема введення лікарського засобу базується на дозо- та часозалежних ефектах: спочатку препарат Гептрал® необхідно вводити у дозі 500-1000 мг (1-2 флакони) внутрішньовенно чи внутрішньом'язово протягом 14 днів, а згодом перейти на пероральний прийом по 500 мг 2-3 рази на добу протягом 8 тижнів. За необхідності курс лікування можна повторити.

Застосування препарату Гептрал® у пацієнтів із НАЖХП та ВПХ, а також ЗЗК може бути одним із важливих чинників успішного лікування, адже відновлення структури та функцій гепатоцитів сприяє подальшому зменшенню детоксикаційного навантаження на мікрофлору кишечника і тим самим може поліпшити клінічний перебіг коморбідної патології.

Підготувала Ірина Неміш





Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

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 прециротичною 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 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 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 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. 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 III 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-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.

