



Хронічні захворювання печінки: особливості перебігу та сучасні можливості комплексного лікування

Попри складну ситуацію з поширенням у світі коронавірусної хвороби (COVID-19), клініцисти продовжують своє безперервне професійне навчання – наразі воно відбувається за допомогою сучасних онлайн-технологій. У червні за підтримки відомої міжнародної фармацевтичної компанії Abbott лікарі з України та ще 10 інших країн близького й далекого зарубіжжя отримали змогу поглибити свої знання щодо сучасного ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП), взявши участь у роботі відразу двох міжнародних вебінарів із цієї тематики.



14 липня відбувся вебінар «Якість життя в пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки», в рамках якого з програмною доповіддю, присвяченою проблемі патологічної втоми в пацієнтів із ХЗП та її впливу на пов'язану зі здоров'ям якість життя, виступив **член Американської асоціації гастроентерологів і терапевтів,**

голова медичного департаменту клініки Inova Fairfax, доктор медицини, професор Зобаір Януссі (США).

– Втома – це неспецифічна симптоматика, що суб'єктивно сприймається як нестача сил і пов'язана зі зниженням продуктивності (як фізичної, так і психологічної). Серед пацієнтів із ХЗП поширеність цього симптому набагато перевищує таку в загальній популяції: згідно з оцінками, його відзначають 50-85% пацієнтів.

За тривалістю втому класифікують на короткотривалу (<1 міс), тривалу (від 1 до 6 міс) і хронічну (>6 міс), а залежно від генезу – на втому центрального та периферичного походження.

Для об'єктивної оцінки вираженості втоми розроблені спеціальні суб'єктивні опитувальники та шкали (шкала оцінки втоми, шкала функціональної оцінки лікування хронічних захворювань і втоми, розділ про втому в опитувальнику для пацієнтів із ХЗП тощо), а також об'єктивні інструментальні кількісні вимірювання (індуковані виконанням фізичних вправ або незалежні від них). Золотим стандартом виявлення втоми є тест на витривалість, під час якого оцінюється максимальне споживання кисню (VO_2 max). Також використовується тест із 6-хвилинною ходьбою, котрий дає змогу оцінити фізичну продуктивність на підставі оцінки показників функціонування серцево-судинної системи (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, сатурація кисню) у вихідному стані та після навантаження.

Наразі проведено низку клінічних досліджень, у яких було оцінено поширеність втоми в пацієнтів із ХЗП різної етіології та підтверджено її істотний негативний вплив на якість життя. Так, у 2019 р. нами (Younossi Z.M. et al.) були представлені результати масштабного дослідження за участю 9292 пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, яке засвідчило вкрай високу поширеність втоми в цих хворих (при цьому у 12,3% із них вона була визначена як тяжка та клінічно значуща), а також істотно нижчі показники оцінки якості життя порівняно з хворими без цього симптому. Вплив втоми на повсякденну активність (включаючи фізичні, когнітивні та психосоціальні функції) та продуктивність праці також нещодавно вивчався французькими вченими під час перехресного неінтервенційного багатоцентрового дослідження за участю 1269 пацієнтів із вірусним гепатитом С (de Ledinghen V. et al., 2019), під час якого як інструмент оцінки застосовували шкалу впливу втоми. Було встановлено, що вплив втоми був вираженішим у жінок, пацієнтів старшого віку, пацієнтів із пізніми стадіями захворювання печінки, як-от прогресуючий фіброз / цироз печінки (ЦП).

Про те, що втома є важливим фактором, який спричиняє порушення робочого процесу та впливає на статус зайнятості, раніше засвідчили й надруковані нами у 2015 р. (Younossi Z.M. et al.) результати дослідження за участю 4121 пацієнта з гепатитом С. Лише 60,2% учасників випробування мали роботу, при цьому у 23,7% працівників відзначалися тяжкі порушення продуктивності праці. При проведенні мультиваріантного аналізу було підтверджено, що втома є незалежним прогностичним фактором втрати зайнятості: чим вираженіша втома, тим менша ймовірність збереження робочого місця та продовження пацієнтом трудової діяльності. При цьому виловування від гепатиту С (досягнення стійкої вірусологічної відповіді) забезпечує істотне зменшення втоми, покращення якості життя та зростання продуктивності праці (Younossi Z.M. et al., 2015, 2016, 2019).

За даними клінічної практики, втома також часто (приблизно 30% випадків) трапляється в пацієнтів із вірусним гепатитом В (Younossi Z.M. et al., 2019). Низький рівень віремії, що досягається на тлі медикаментозної супресії вірусу гепатиту В, також сприяє достовірному покращенню стану хворих і поліпшенню показників оцінки за опитувальниками якості життя, зокрема зменшенню частоти та вираженості втоми (Younossi Z.M. et al., 2018, 2019).

Високою є частота виявлення втоми й у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) і неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ); за останніми даними, такий симптом спостерігається приблизно в 35-71% осіб із цієї патологією (Younossi Z.M. et al., 2019; Cook N. et al., 2019). Отже, наразі втома може розглядатись як один із частих клінічних симптомів НАЖХП. У пацієнтів із гістологічно підтвердженим НАСГ і вираженим фіброзом печінки втома, низький рівень вітальності за шкалою SF-36 і зниження якості життя були достовірно вираженішими, ніж у популяції (Younossi Z.M. et al., 2019).

Що стосується можливостей медикаментозної корекції втоми в пацієнтів із ХЗП, то хоча на сьогодні її конкретні схеми ще не схвалені, є певні наукові дані про потенційний позитивний вплив таких препаратів, як пентоксифілін та адеметіонін. Пентоксифілін інгібує продукцію фактора некрозу пухлини (ФНП) і може покращувати перебіг НАЖХП (Satapathy S.K. et al., 2004; Zein C.O. et al., 2011), але доказова база щодо його впливу на втому при ХЗП поки що є досить обмеженою. Адеметіонін являє собою есенціальну метаболічну плейотропну молекулу, що має два основні фокуси впливу: на печінку та центральну нервову систему (Hao X. et al., 2016; Anstee Q.M. et al., 2012; Mato J.M. et al., 2007). Як відомо, адеметіонін характеризується широким спектром біологічної дії, що потенційно корисна при втомі: покращує синтез дофаміну, серотоніну, норадреналіну в головному мозку (Miller A.L., 2008), а також чинить протизапальний ефект, знижуючи експресію ФНП і підвищуючи експресію протизапального цитокіну ІІ-10 (Veal N. et al., 2004; Pflzer A.C. et al., 2014).

Механізм впливу адеметіоніну на низку клітинних функцій пов'язаний із його участю в 3 типах реакцій:

- трансметилування – адеметіонін є основним донатором метильної групи в організмі людини, необхідний

для метилування нуклеїнових кислот, гістонів, біогенних амінів і білків (Anstee Q.M. et al., 2012; Mato J.M. et al., 2007);

- транссульфування – адеметіонін є попередником для синтезу глутатіону, що є найпотужнішим антиоксидантом в організмі людини та необхідний для процесу детоксикації в печінці (Hao X. et al., 2016; Anstee Q.M. et al., 2012);

- амінопропілірування – адеметіонін використовується в синтезі сперміну чи спермідину, що вкрай важливі для клітинного росту, диференціювання, стабільності РНК і ДНК, а також синтезу 5-метилтіоаденозину, котрий є знеболювальним і протизапальним агентом (Hao X. et al., 2016).

Наразі в літературі наявні дані про щонайменше 14 клінічних досліджень, під час яких вивчався вплив адеметіоніну на втому в пацієнтів із ХЗП. Зокрема, вплив перорального прийому адеметіоніну (1600 мг/добу протягом 2 тиж) при холестатичних захворюваннях печінки оцінювався в рамках проспективного багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження (РКД) у паралельних групах за участю загалом 220 пацієнтів (26% – хронічний активний гепатит, 68% – ЦП, 6% – первинний біліарний цироз) (Frezza M. et al., 1990). Результати цього випробування продемонстрували покращення за такими клінічними критеріями, як зменшення вираженості втоми, а також шкірного свербіння та відчуття нездужання. Було зроблено висновок про те, що навіть короточасне застосування адеметіоніну значно покращило клінічні та лабораторні показники внутрішньопечінкового холестази (ВІПХ) і суб'єктивні симптоми, як-от утоми, шкірне свербіння та загальне нездужання. Отже, адеметіонін варто застосовувати в комплексному лікуванні пацієнтів із ХЗП.



Другий вебінар – «НАЖХП у фокусі світових експертів» – відбувся 21 липня. Відкрив міжнародний телеміст модератор – **директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), голова Асоціації з вивчення та лікування хвороб органів травлення в Україні, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор**

Юрій Миронович Степанов. Оновлені дані щодо ведення пацієнтів із цієї патологією представив **академічний дослідник, директор Fatty Liver Program із вивчення НАЖХП/НАСГ Cedars Sinai Medical Center (США), доктор медицини Мазен Нуреддін.**

– Згідно з даними нещодавнього метааналізу, виконаного Z.M. Younossi та співавт., поширеність НАЖХП у загальній світовій популяції сягає близько 25%, а поширеність НАСГ оцінюється в діапазоні від 1,5 до 6,45%. Нещодавно в США НАСГ посів перше місце серед причин трансплантації печінки в жінок і друге – в чоловіків, поступаючись лише алкогольній хворобі печінки (АХП) (Noureddin-Vipani M. et al., 2018). За прогнозами вчених, протягом наступного десятиріччя спостерігатиметься подальше істотне збільшення захворюваності на НАЖХП і НАСГ, а також смертності від них.

Відомо, що приблизно у 20% пацієнтів із НАЖХП згодом розвивається НАСГ, за наявності якого можуть спостерігатися прогресуючий фіброз печінки, ЦП і відповідна декомпенсація печінкової функції. Так, приблизно

Продовження на стор. 52.

Хронічні захворювання печінки: особливості перебігу та сучасні можливості комплексного лікування

Продовження. Початок на стор. 51.

у 20% пацієнтів із мостоподібним фіброзом печінки вже через 2 роки формується ЦП, тобто це захворювання характеризується швидким прогресуванням. Окрім того, при НАСГ істотно збільшується ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Також, як засвідчили дослідження останніх років, наявність НАСГ (незалежно від наявності чи відсутності ожиріння) збільшує ймовірність розвитку колоректального раку, раку грудної залози, раку матки, раку шлунка та раку підшлункової залози (Kim et al., 2017; Allen et al., 2019).

Найважливішим прогностичним фактором, який погіршує перебіг НАСГ і збільшує рівень смертності, є фіброз печінки, починаючи зі стадії F2 (Hagstrom H. et al., 2017). Саме тому неінвазивна діагностика фіброзу печінки за допомогою різних серологічних маркерів (калькулятор розрахунку стадії фіброзу FIB-4, шкала NFS, Fibrospect, ELF, Pro-C3) та інструментальних методів (еластографія) є вкрай важливою.

В основі немедикаментозного лікування НАЖХП і НАСГ лежить зниження маси тіла (чим воно більше, тим вираженішим стає покращення). Продemonстровано, що зменшення маси тіла на $\geq 10\%$ здатне навіть забезпечити регрес фіброзу печінки в істотній кількості пацієнтів (Vilar-Gomez et al., 2015).

У процесі розроблення нових підходів до фармако-терапії НАСГ ураховується патогенез цього захворювання; потенційні інноваційні препарати мають чинити вплив на інсулінорезистентність (ІР) і метаболізм ліпідів, ліпотоксичність та окисний стрес, запалення й імунну активацію, клітинну смерть (апоптоз і некроз), а також на фіброгенез та оновлення колагену. Сьогодні в клінічних дослідженнях III фази інтенсивно вивчаються ефективність і безпека таких інноваційних препаратів, як обети-холева кислота (антагоніст фарнезоїдного X-рецептора в печінці), ценікривірок (антагоніст CCR2/CCR5), елафіб-ранор (PPAR α / γ), селонсертиніб (ASK-1).

Водночас наразі на фармацевтичному ринку доступний добре відомий гепатопротектор адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін (SAM), Гептрал®), який становить науковий інтерес для гепатологів, оскільки чинить низку позитивних ефектів при захворюваннях печінки. Встановлено, що при НАЖХП, ЦП й інших патологіях цього органа відзначається дефіцит SAM, зумовлений зниженням активності ферментів MAT I і MAT II, які відповідають за його синтез із метіоніну. При цьому виявлено, що в міру прогресування НАСГ відбувається неухильне зниження кількості й активності MAT I (Murphy S.K. et al., 2013). Отже, екзогенне надходження SAM до організму розглядається фактично як замісна терапія. Додатково в дослідженні J. Mato та співавт. (1999) було встановлено, що тривалий прийом SAM дозою 1200 мг/добу достовірно знижує загальну смертність і частоту трансплантації печінки в пацієнтів із ЦП класу A/B за класифікацією Чайльда-П'ю. Позитивний вплив SAM на гістологічну картину НАЖХП і НАСГ (регрес стеатозу та запалення) також підтверджений у дослідженнях на тваринах (Alfonso et al., 2017).

Ефективність SAM (Гептрал®) дозою 800 або 1200 мг/добу протягом 4 міс у пацієнтів із НАСГ була підтверджена під час проспективного РКД (Baranovsky A.Y. et al., 2010): було відзначено зменшення вираженості стеатозу печінки за даними УЗД у динаміці та зниження рівнів печінкових ферментів у крові. При цьому обидва ці ефекти були вираженішими при застосуванні препарату Гептрал® дозою 1200 мг/добу, тобто вони є дозозалежними. Також цікаво, що лікування лікарським засобом Гептрал® зменшувало патологічну втому в пацієнтів із НАСГ; цей ефект зберігався й після завершення лікування. Аналогічні біохімічні позитивні ефекти SAM (зниження рівнів ліпідів і печінкових ферментів) були згодом відзначені під час обсерваційного дослідження L. Boming і співавт. (2011).

У 2020 р. нами (Noureddin M. et al.) на сторінках World Journal of Hepatology були надані результати систематичного огляду 9 клінічних досліджень за участю загалом 1791 пацієнта, в яких вивчалася ефективність раннього лікування SAM у пацієнтів із ВПХ різної етіології (НАЖХП, АХП, гострі та хронічні гепатити різної етіології, медикаментозне ураження печінки). Було зроблено висновок про те, що лікування SAM зумовлювало статистично значуще покращення біохімічних показників функціонального стану печінки (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ) і зменшення симптомів холестазу протягом 2 тиж, при цьому подальше покращення спостерігалось й після 4 і 8 тиж лікування. Отже, SAM (Гептрал®) вважається перспективним препаратом для комплексної терапії НАЖХП.



Про механізми формування НАЖХП та оптимізацію її лікування в сучасних умовах докладно розповів **професор Юрій Миронович Степанов**.

– НАЖХП характеризується надмірним накопиченням жиру в печінці, асоціюється з ІР і визначається за наявності стеатозу в $>5\%$ гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження чи при протонній щільності жирової фракції $>5,6\%$ за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії чи кількісної оцінки співвідношення жиру та води при магнітно-резонансній томографії. Основними факторами прогресування НАЖХП є вік ≥ 50 років, ожиріння, ІР, цукровий діабет (ЦД) 2 типу та підвищення рівня феритину.

На сьогодні переконливо доведено, що НАЖХП є фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті від усіх причин. Наявність метаболічного синдрому (МС), сателітним симптомом якого є НАЖХП, підвищує частоту розвитку ССЗ утричі (Isomaa B. et al., 2001). При МС частота НАЖХП становить 43-64% (McCullough A.J. et al., 2006). Також НАЖХП дуже часто поєднується із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ): 55% пацієнтів із ЖКХ мають морфологічні ознаки НАЖХП, а 10% – виражені фібротичні зміни печінки (de la Medina A.R. et al., 2008). Це зумовлено наявністю таких спільних факторів ризику, як ожиріння, гіпертригліцеридемія, ІР, ЦД 2 типу, МС.

У пацієнтів із НАЖХП важливо активно виявляти всі потенційні причини захворювань печінки (скринінг). Труднощі виникають через те, що пацієнти часто не звертають уваги на астеноневротичні прояви, патологічну втому, відчуття тяжкості та дискомфорту в правому підребер'ї та звертаються до лікарів надто пізно. При НАЖХП часто діагностується супутня патологія: хронічні вірусні інфекції HBV і HCV, зловживання алкоголем на тлі ожиріння, ЦД 2 типу, дисліпідемії. Захворювання потенціюють одне одного та прискорюють розвиток фіброзу печінки. Вкрай важливо виявити хворих, у яких можливий перехід фіброзу у ЦП протягом найближчих років, і сповільнити його розвиток.

Підвищення рівнів печінкових ферментів – вагома причина обстежити пацієнта на НАЖХП (при виключенні вірусної етіології). Проте дослідження показали, що приблизно в 30% пацієнтів, які вже мають фіброз і ЦП, рівні АЛТ можуть бути нормальними (Amarapurkar D.N., Patel N.D., 2004). Саме тому навіть за нормального рівня АЛТ пацієнти з факторами ризику потребують подальшого обстеження (УЗД, транз'єнтна еластографія, біопсія тощо). Пацієнтів із ЦД 2 типу необхідно обстежувати на наявність НАЖХП незалежно від рівнів печінкових ферментів, оскільки вони мають високий ризик прогресування захворювання.

Згідно з рекомендаціями EASL (2016), усіх пацієнтів зі стеатозом печінки необхідно обстежувати на наявність проявів МС незалежно від рівнів печінкових ферментів

у сироватці крові. Хворим із постійним підвищенням рівнем ферментів слід проводити скринінг із метою виявлення НАЖХП. До стандартного плану обстеження пацієнтів з ожирінням або МС варто включати аналіз печінкових ферментів та/або УЗД для виявлення НАЖХП. У пацієнтів високого ризику (вік >50 років, ЦД 2 типу, МС) доцільним є активне виявлення тяжкої форми захворювання – НАСГ, ускладненого фіброзом.

Що стосується підходів до терапії НАЖХП, то недостатньо вивчений механізм ушкодження гепатоцитів при НАЖХП є основною причиною відсутності специфічної терапії цього захворювання. Проте добре відомо, що як основна мета лікування НАЖХП розглядаються зниження ІР, зменшення ураження гепатоцитів, пригнічення запалення в печінці та досягнення антифібротичного ефекту. З огляду на це провідними напрямками лікування закономірно є зниження маси тіла, застосування препаратів, здатних підвищувати чутливість до інсуліну, гепатопротекторна й антиоксидантна терапія. Наразі в реальній клінічній практиці в лікуванні НАЖХП застосовують метформін, піоглітазон, вітамін Е й урсодезоксихолеву кислоту, проте їх вплив на фіброз печінки не доведено.

Значний інтерес викликають можливості застосування в комплексній терапії НАЖХП адеметіоніну, адже попередні клінічні дослідження встановили, що його застосування сприяє достовірному зниженню рівнів загального та кон'югованого білірубину, лужної фосфатази, ГГТ, АЛТ і АСТ, а також покращення клінічної картини ВПХ у дорослих. Застосування препарату Гептрал® зменшує ознаки стеатозу печінки в пацієнтів із НАЖХП за даними УЗД, при цьому ефект терапії зберігався протягом 2 міс після її завершення (Барановський А.Ю. і соавт., 2010).

SAM є попередником у синтезі цистеїну, глутатіону, таурину, сульфатів, коензиму А; з огляду на це відіграє важливу роль у процесах антиоксидантного захисту та детоксикації, збільшенні розчинності жовчних кислот, синтезі стероїдів, мукополісахаридів, ацетилхоліну та жовчних кислот. SAM збільшує концентрацію глутатіону в печінці, що знижується при її хронічних захворюваннях, у т. ч. при НАЖХП. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що дефіцит SAM спричиняє прогресування НАЖХП: у мишей із «вимкненим» геном MAT 1A зниження активності процесів трансметилування та транссульфування зумовлює стеатогепатит і розвиток ГЦК (Lu S.C. et al., 2001; Martinez-Chantar M.L. et al., 2002). При цьому на тлі застосування SAM ученим вдалося зупинити прогресування НАСГ, досягти покращення гістологічної картини (зменшення стеатозу, запалення, некротичних і фібротичних змін), а також нормалізації рівня АЛТ, поліпшення β -окислення жирних кислот і відновлення метаболізму жовчних кислот (Mato J. et al., 2015).

В Україні оригінальний адеметіонін (Гептрал®) доступний як в ін'єкційній, так і в таблетованій лікарській формі. Вкрай важливо, що таблетки Гептрал® (500 мг) вкриті спеціальною гастрорезистентною оболонкою, котра захищає діючу речовину від агресивного середовища шлунка та забезпечує її вивільнення саме у дванадцятипалій кишці. Після перорального прийому та всмоктування адеметіонін надходить до печінки через систему ворітної вени, метаболізується та починає реалізовувати свою дію вже при першому надходженні до печінки, що забезпечує високий рівень терапевтичної активності препарату. У разі призначення препарату Гептрал® може успішно застосовуватися схема ступінчастої терапії: в перші 14 діб лікування лікарський засіб вводиться внутрішньовенно чи внутрішньом'язово, а потім відбувається перехід на пероральний прийом (2-3 таблетки на добу) протягом 8 тиж. При цьому в умовах амбулаторного лікування цілком можливо відразу розпочинати лікування із застосування таблетованої форми препарату Гептрал®.

Підготувала **Інга Боброва**



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®

Регістраційні 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 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 (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 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 III триместрі вагітності, не спостерігалось 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.

