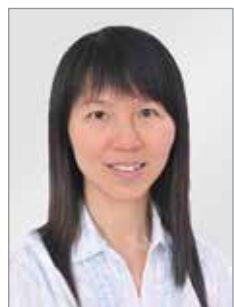


Хронічні захворювання печінки: сучасні можливості медикаментозної корекції симптомів

24-25 вересня у форматі онлайн відбувся XII Український гастроентерологічний тиждень, у рамках якого значна увага традиційно була приділена актуальним клінічним проблемам сучасної гепатології. У численних виступах зарубіжні та вітчизняні вчені розглянули практичні аспекти лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) з акцентом на покращення якості життя, котра (як добре відомо) значно залежить від можливості зменшити вираженість їхніх клінічних проявів.



Директор Інституту захворювань травної системи, керівник Центру аналітики медичних даних Китайського університету Гонконга, доктор медицини, професор **Грейс Лай-Хунг Вонг (Grace Lai-Hung Wong)** присвятила свій виступ такій надзвичайно поширеній у популяції патології печінки, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), та її тісному зв'язку з підвищенням

ризиків серцево-судинних захворювань (ССЗ):

– За даними останніх обстежень населення методом ультразвукографії, поширеність НАЖХП у популяції вже сягає приблизно 30% (Li et al., 2019). Природний перебіг НАЖХП, як відомо, характеризується розвитком із часом прогресивного фіброзу та цирозу печінки (ЦП), а в низці випадків – і гепатоцелюлярної карциноми. Крім цього, НАЖХП пов'язана з наявністю великої кількості метаболічних факторів ризику (дисліпідемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес тощо), що зумовлюють розвиток у цих пацієнтів ССЗ. Установлено, що пацієнти з НАЖХП мають достовірно вищий 10-річний ризик розвитку серцево-судинних подій і значущу ендотеліальну дисфункцію (Villanova et al., 2005), а також вираженіший кальциноз коронарних артерій порівняно з особами без цієї патології (Kim et al., 2012). Згідно з даними огляду низки ультразвукографічних досліджень, у хворих із НАЖХП виявляють більшу товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій (Sookian et al., 2008), яка є установленим маркером серцево-судинного ризику. Отже, узагальнений аналіз наявних на сьогодні даних переконливо свідчить про те, що НАЖХП є надзвичайно важливим предиктором розвитку ССЗ, негативний прогностичний вплив якого є навіть більшим, аніж у таких факторів, як похилий вік, рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та куріння (Namatgouchi et al., 2007). Також НАЖХП дуже тісно патогенетично пов'язана з інсулінорезистентністю. За даними наших досліджень, для пацієнтів із НАЖХП характерні вищі рівні постпрандіальної глікемії, а також інсуліну в крові порівняно з особами без цієї патології.

Під час ведення пацієнта з НАЖХП і стабільним ССЗ насамперед слід сконцентруватися на управлінні факторами ризику на тлі прийому статинів та антитромбоцитарної терапії, що наразі є наріжним каменем лікування кардіологічних хворих. За показаннями проводиться планова реваскуляризація міокарда. Лікування самої НАЖХП є комплексним, але на кожній стадії її перебігу потрібна поведінкова терапія, спрямована на зміну стилю життя та харчування, насамперед на зниження маси тіла пацієнта (при морбідному ожирінні користуються методиками бариатричної хірургії). Медикаментозне лікування показане хворим із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) і пов'язаним із ним ЦП. На цьому етапі активно вивчаються можливості застосування у фармакотерапії НАСГ багатьох (як уже відомих, так і новітніх) лікарських засобів із різними механізмами дії (вітамін Е, піоглітазон, ліраглутид, обетихолева кислота, елафібранор, ценікривірок, селонсертиніб). Окрім того, останніми роками у світлі концепції про вісь взаємодії між печінкою та головним мозком, яка пояснює зміни нейронної активності потужною продукцією в печінці та вивільненням у кровоток низки прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α тощо), дедалі більше значення має корекція центральних клінічних проявів НАЖХП і НАСГ – порушень настрою та патологічної втоми. Це цілком обґрунтовано з клінічного погляду, адже при обстеженнях за Шкалою оцінки впливу втоми пацієнти з НАЖХП демонструють результати, аналогічні таким у хворих із такою тяжкою патологією печінки, як первинний біліарний цироз (ПБЦ). Гепатогенна втома негативно впливає на якість життя пацієнтів і знижує їх повсякденну активність. Наразі в розпорядженні гепатологів є гепатопротектор на основі S-аденозилметіоніну (SAM) – ендогенного метаболічно активного метаболіту метіоніну, що синтезується в організмі людини

та є попередником у синтезі потужного антиоксиданту глутатіону, а також у синтезі цистеїну, глутатіону, таурину, сульфатів, коензиму А. Завдяки цьому SAM відіграє важливу роль у процесах антиоксидантного захисту та детоксикації, збільшенні розчинності жовчних кислот, синтезі стероїдів, мукополісахаридів, ацетилхоліну та жовчних кислот.

Згідно з даними наукових досліджень, до можливих механізмів дії SAM при НАЖХП належать:

- підвищення рівня глутатіону;
- участь у біохімічних реакціях, які спричиняють елімінацію тригліцеридів;
- індукція синтезу ІЛ-10 і супресія ФНП- α ;
- інгібування апоптозу;
- підвищена експресія фарнезоїдних X-рецепторів.

В експериментальних дослідженнях була переконливо продемонстрована регресія НАСГ на тлі застосування SAM у лабораторних тварин із заблокованим геном метіонаденосилтрансферази. Позитивний вплив на перебіг НАЖХП був продемонстрований і в клінічних дослідженнях за участю хворих із цією патологією. Зокрема, під час подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 84 пацієнтів з НАЖХП (Baranovskiy A. et al., 2010) було встановлено, що в разі прийому препарату адеметіоніну дозою 800 та 1200 мг/добу спостерігається швидка (вже через 10 днів) нормалізація рівнів АЛТ у більшості хворих. Під час іншого багатоцентрового обсерваційного випробування (Virukalpattigopalratnam M.P. et al., 2013) також було підтверджено, що у хворих із внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) на тлі НАЖХП терапія SAM значно зменшує вираженість втоми й таких симптомів, як шкірний свербіж і жовтуха. Здатність SAM значно й досить швидко зменшувати вираженість гепатогенної втоми в пацієнтів із різними ХЗП наразі продемонстрована в декількох клінічних дослідженнях, виконаних гепатологами з різних країн. Наш власний клінічний досвід також свідчить про сприятливі результати застосування адеметіоніну у хворих із такою патологією печінки, як НАЖХП, медикаментозний та ідіопатичний ВПХ, гострий і хронічний гепатит (у т. ч. алкогольний), ЦП.



Керівник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор **Галина Дмитрівна Фадеєнко** докладно розглянула клінічну проблематику втоми як неспецифічного симптому захворювань печінки:

– Під утомою розуміють відчуття утруднення при виконанні фізичної та/або розумової роботи. Більшість захворювань внутрішніх органів супроводжується т. зв. патологічною втомою. На відміну від побутової втоми, що пов'язана з фізичним навантаженням і минає після відпочинку, патологічна втома на тлі хронічної соматичної патології означає неспроможність виконувати рутинну роботу протягом ≥ 6 міс; при цьому вона не залежить від фізичного навантаження та прогресує з часом.

ХЗП супроводжуються емоційними порушеннями різного ступеня вираженості в 60-85% випадків. При цьому саме патологічна втома є найпоширенішим неспецифічним симптомом ХЗП; вона є дуже частим «супутником» НАЖХП, алкогольної хвороби печінки, вірусного гепатиту С, первинного склерозувального холангіту та ПБЦ. Гепатогенна втома істотно погіршує якість життя та повсякденну активність хворих на ХЗП через зменшення фізичної активності, погіршення сімейних відносин і зниження працездатності. Характерно, що вираженість гепатогенної втоми далеко не завжди корелює зі ступенем тяжкості основної патології та ступенем ураження печінки.

Патофізіологічні ланки появи гепатогенної втоми включають як центральний (змінена нейротрансмісія),

так і периферичний компонент (накопичення лактату та гіперамоніємія). З огляду на останні наукові дані при захворюваннях печінки посилюється продукція запальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6), які можуть активувати аферентні нервові закінчення блукального нерва та формувати нейронні сигнали, що передаються через спинний мозок у головний і можуть змінювати нейротрансмісію. Крім того, вироблені в печінці запальні цитокіни можуть потрапляти до головного мозку через певні ділянки гематоенцефалічного бар'єра та сприяти продукції вторинних сигнальних месенджерів й активації мікроглії. Зміни нейротрансмісії (особливо на рівні базальних гангліїв) впливають на нейронні шляхи, що мають вирішальне значення для регуляції мотиваційної поведінки, тобто порушення передачі сигналів нейронними шляхами прямо пов'язано з розвитком центральної гепатогенної втоми.

Поведінкові та нейропсихічні розлади при захворюваннях печінки можуть бути зумовлені порушенням процесів дезамінування – зниженням синтезу сечовини та глутаміну в печінці, що спричиняє підвищення концентрації аміаку в крові (Hassinger D. et al., 1990; Kaiser S. et al., 1988) при стеатозі та ЦП будь-якої етіології. Саме порушення процесів дезамінування та гіперамоніємія є причинами розвитку печінкової енцефалопатії (ПЕП), у т. ч. мінімальної (Elwir S., Rahimi R., 2017), під якою (відповідно до клінічних критеріїв West Heaven) розуміють психометричні й нейропсихологічні зміни, що виявлені при тестуванні швидкості психомоторної реакції / виконавчих функцій, або нейрофізіологічні зміни без клінічних ознак змін психіки. Виявлення нейропсихіатричних розладів і ПЕП проводиться за допомогою низки стандартних шкал та опитувальників. Зокрема, оцінка втоми при ХЗП проводиться за допомогою Шкали оцінки втоми (Fatigue Assessment Scale), опитувальника оцінки щоденної активності PMOMIS-NAQ (Patient Reported Outcome Measures Health Assessment Questionnaire) тощо.

Що стосується лікування гепатогенної втоми, то воно залишається дискусійним питанням. З одного боку, втома як неспецифічний симптом на практиці в більшості випадків не підлягає цілеспрямованій діагностиці та не є причиною госпіталізації чи втрати працездатності. Лікарі сподіваються на усунення симптому при стандартному лікуванні основного захворювання. З іншого боку, висока поширеність гепатогенної втоми, її негативний вплив на якість життя пацієнтів із ХЗП, відсутність впливу на неї базисного лікування ПЕП зумовлюють те, що вона лише посилюється. Проведені протягом попередніх років дослідження довели, що антидепресанти, антиоксиданти й урсодезоксихолева кислота, на жаль, не чинять істотного впливу на вираженість гепатогенної втоми.

Водночас відомо, що більшість ХЗП супроводжується дефіцитом ендогенного адеметіоніну, котрий може спричиняти розвиток і посилення втоми за рахунок порушення синтезу нейромедіаторів, зумовленого зниженням активності реакцій трансметилування. Саме тому на сьогодні як один із найперспективніших препаратів у лікуванні та профілактиці гепатогенної втоми й астенії розглядається адеметіонін (Гептрал®). Як відомо, адеметіонін являє собою плейотропну молекулу, гепатоцелюлярна концентрація котрої впливає на різні патофізіологічні процеси, в т. ч. на окислювальний стрес, мітохондріальну дисфункцію, гепатоцелюлярний апоптоз і навіть злоякісну трансформацію. Екзогенний адеметіонін (Гептрал®) пригнічує продукцію ФНП- α , підвищує рівні протизапального ІЛ-10 у макрофагах, модулює експресію генів, які кодують утворення медіаторів запалення. Характеристики адеметіоніну (Гептрал®) зумовлюють його ефективність у лікуванні гепатогенної втоми, а його додаткові нейропротективні ефекти забезпечують переваги порівняно з іншими гепатопротекторами. Нещодавно опублікований огляд 16 робіт з оцінки впливу адеметіоніну (Гептрал®) у пацієнтів із різними ХЗП (за участю понад 3230 хворих) засвідчив, що на тлі його застосування відзначалося поліпшення когнітивної функції, зменшення чи взагалі усунення втоми, а також нормалізація сну. У реальній клінічній практиці адеметіонін може застосовуватися досить тривало, адже він характеризується високим профілем безпеки.

Отже, незалежно від шляху введення адеметіоніну (Гептрал®) є ефективним у лікуванні гепатогенної втоми (астенії) як при короткотривалому, так і довготривалому застосуванні в складі комплексної терапії різних захворювань печінки, в т. ч. ВПХ.

Підготувала **Інга Боброва**



Гептрал®

500 мг Адемeтионин/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 гіперамонемії, 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 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 виїмати 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 адеметіоніну потрібно ділі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрази (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, 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 адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось 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-adenosylmethionine 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.

