



Гепатотропна терапія при метаболічно-асоційованих захворюваннях: усвідомлений вибір препарату

У реаліях сьогодення метаболічні порушення набувають значного поширення в усьому світі, зокрема і в Україні. Цьому сприяють сидячий спосіб життя, низька фізична активність, шкідливі звички та стрес. Небезпечним є те, що симптоми даної групи захворювань легко не помітити на початкових стадіях унаслідок поліморбідності, латентного перебігу та стертих клінічних симптомів. Метаболічний синдром зумовлює розвиток складних патологій, тому важливо вчасно виявляти перші його прояви та вживати заходів для корекції кожного з його компонентів.



За цих обставин вибір препарату для гепатотропної терапії при метаболічно-асоційованих захворюваннях має бути зваженим і усвідомленим. **Доктор медичних наук, професор Олександра Юріївна Філіппова (кафедра внутрішньої медицини № 2 та фтизіатрії Дніпропетровської медичної академії)** окреслила принципові питання щодо ведення таких пацієнтів.

? Наскільки розповсюджені метаболічні захворювання в Україні?

Епідеміологічне дослідження EUROASPIRE V показало, що цукровий діабет (ЦД) або порушення толерантності до глюкози має місце практично в кожного четвертого українця. Ожиріння (індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$) виявлялося в 41% учасників, артеріальна гіпертензія – в 47%. Підвищення рівня проатерогенного холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($\geq 1,8 \text{ ммоль/л}$) було зафіксовано у 82% (Долженко М.М., 2017).

? Які основні складові метаболічного синдрому?

Компонентами метаболічного синдрому (МС) є збільшення окружності талії, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія й інсулінорезистентність (ЦД 2 типу, збільшення глюкози плазми крові натще, порушення толерантності до глюкози). Наріжним каменем МС вважається саме інсулінорезистентність, яка бере участь у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та підшлункової залози, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії.

Експериментальні дослідження останніх років виявили тісний зв'язок МС із функціонуванням органів травлення. Так, у пацієнтів з інсулінорезистентністю частіше виявляються органічні та функціональні розлади з боку травного тракту, у тому числі гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, недостатність кардії, грижі стравохідного отвору діафрагми, стеатоз печінки та стеатогепатит, гіпомоторна дискінезія товстого кишечника, хронічний панкреатит. Хвороби підшлункової залози на тлі МС можуть мати стертий або нетиповий перебіг. Ожиріння також погіршує перебіг низки патологічних станів, у тому числі сприяє розвитку та прогресуванню гепатоцелюлярної карциноми в пацієнтів зі стеатозом печінки.

? Які небезпеки несе НАЖХП?

Стеатоз печінки є сприятливим фоном для карциногенезу. Окрім того, нині вважається, що НАЖХП призводить до зростання імовірності кардіоваскулярних подій (гострий коронарний синдром, інсульти) незалежно від наявності інших факторів ризику. Точний патофізіологічний механізм впливу НАЖХП на стан серцево-судинної системи та його вираженість остаточно не визначені, однак цей діагноз вимагає від пацієнта корекції способу життя, а також прицільного контролю таких показників, як артеріальний тиск, ліпіди крові, глікемія.

? Які найчастіші причини смерті пацієнтів із НАЖХП?

Смертність при НАЖХП переважно зумовлена кардіоваскулярними захворюваннями (13-57%), зловживаннями різними локалізаціями (6-28%), прогресуваннями фіброзу печінки до цирозу (2,8-19%), ускладненнями ЦД. Виражений фіброз при НАЖХП асоціюється не лише зі зростанням смертності, а й зі збільшенням частоти таких захворювань, як гепатоцелюлярна карцинома, варикозне розширення вен стравоходу, метаболічно-асоційовані патологічні стани.

? Якими є системні клінічні прояви НАЖХП при ЦД 2 типу?

Когнітивна дисфункція спостерігається в половині таких хворих, швидку втомлюваність відзначають 44%,

синкопальні стани – 43%, підвищену сонливість – 33% (Newton J.I., 2010; Weinstein A.A. et al., 2011). Загалом частими симптомами захворювань гепатобілярної системи є так звана печінкова втомлюваність, порушення сну та розлади емоційно-настрогової сфери. Це пояснюється нейрогуморальними печінково-мозковими зв'язками, які забезпечують трансформацію периферійного запалення у внутрішньомозкові сигнали.

? Яким є план обстеження при НАЖХП?

Передусім слід виключити інші захворювання печінки. Далі потрібно оцінити всі фактори ризику, в тому числі метаболічні, та підтвердити наявність змін тканини печінки (стеатоз, стеатогепатит, фіброз, цироз).

? Які лабораторні маркери та мішені терапевтичного впливу у таких випадках?

При хворобах печінки та супутній втомі відзначається зменшення рівня S-аденозилметіоніну й індексу метилювання. Засобом для лікування метаболічних уражень цього органу є препарат S-аденозилметіоніну Гептрал®.

? Якою має бути терапевтична тактика при НАЖХП?

На першому місці, безумовно, корекція способу життя: нормалізація ваги, збалансоване харчування, фізична активність. Загальними рекомендаціями також є лікування інсулінорезистентності, корекція атерогенної дисліпідемії й усунення супутніх розладів із боку біліарної системи. Гепатотропна терапія передбачає застосування S-аденозилметіоніну (препарату Гептрал®) у відповідній дозі*.

? Яку фізіологічну роль виконує S-аденозилметіонін в організмі?

Ця речовина включається більш ніж у 100 біохімічних процесів, зокрема в процеси трансамінування, трансметилування та транссульфування. Залучення до трьох типів біохімічних реакцій забезпечує S-аденозилметіоніну (препарату Гептрал®) його клінічні ефекти. Так, участь у синтезі фосфоліпідів дозволяє препарату Гептрал® сприятливо впливати на текучість мембран і транспорт жовчних кислот, участь у синтезі путресцину та спермидину – на регенерацію гепатоцитів і прогресування фіброзу. Крім того, S-аденозилметіонін – учасник утворення глутатіону, таурину, цистеїну та коензиму А, що пояснює його антиоксидантну дію. Таким чином, ефектами препарату Гептрал® є протизапальний (супресія фактора некрозу пухлини, індукція синтезу інтерлейкіну-10), антиатерогенний (регуляція метаболізму ліпідів), захисний (гальмування апоптозу), антифібротичний та антиоксидантний (індукція синтезу глутатіону).

? Які результати застосування препарату Гептрал®?

Застосування препарату Гептрал® сприяє зменшенню вираженості клінічної картини (мінімізація печінкової втомлюваності, покращення самопочуття); покращенню/нормалізації лабораторних показників (аланін- та аспартатамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності); покращенню стану печінки відповідно до ультразвукових і гістологічних критеріїв (зменшення ступеня стеатозу та фіброзу, зниження запальної активності)*. Важливо, що препарат Гептрал® властивий тривалий ефект на фоні відсутності взаємодії з іншими медикаментами.

? Що слід враховувати при усвідомленому виборі гепатотропного препарату?

Орієнтиром має бути баланс ефективності та безпеки. Крім того, для забезпечення основних клінічних ефектів препарат повинен діяти на всіх рівнях ураження печінки. Що стосується безпеки медикаментів, то вона підтверджується у великих рандомізованих клінічних дослідженнях.

Метааналіз 12 досліджень за участю 705 пацієнтів із різними хронічними захворюваннями печінки (токсичний гепатит, вірусний гепатит із внутрішньопечінковим холестазом, НАЖХП, алкогольна хвороба печінки, холестаз вагітних) підтвердив високу безпеку препарату Гептрал® та його сприятливий вплив на показники цитолізу й холестаза.

? Наскільки швидко спостерігається клінічний ефект при застосуванні препарату Гептрал®?

Для клініцистів дуже важливо, що ефект препарату Гептрал® відзначається вже на сьомий день терапії. Через 1 тиждень застосування в пацієнтів з хронічними хворобами печінки та внутрішньопечінковим холестазом знижується рівень печінкових проб і вираженість втоми. Цьому препарату властивий високий рівень терапевтичної активності. За умов внутрішньовенного введення препарат характеризується 100% біодоступністю, в разі внутрішньом'язового – 96%. Таблетка препарату Гептрал® вкрита гастрорезистентною оболонкою, і вивільнення адеметіоніну відбувається в тонкому кишечнику. Тому при застосуванні таблетованої форми препарат надходить через ворітну вену, починаючи працювати вже при першому проходженні через печінку. Систематичний огляд К.А. Райхельсон та Е.О. Кондрашиної (2019) показав, що S-аденозилметіонін, незалежно від шляху введення, ефективний у лікуванні слабкості при різноманітних захворюваннях печінки.

? Чи можете навести приклад застосування препарату Гептрал® з власної практики?

Пацієнт К., 1959 року народження, звернувся до лікаря 19.02.2019 зі скаргами на загальну слабкість, швидку втомлюваність, постійне здуття живота, печію, гіркоту в роті. 21.12.2018 пацієнту було проведено лапароскопічну холецистектомію з приводу жовчнокам'яної хвороби й інтраопераційно запідозрено цироз печінки. Вихідні лабораторні показники цього пацієнта були такими: глюкоза 7,38 ммоль/л; загальний білок 69,8 ммоль/л; загальний білірубін 19,2 мкмоль/л; прямий білірубін 5,0 мкмоль/л; аланінамінотрансфераза 57,2 од/л; аспартатамінотрансфераза 48,0 од/л; γ -глутамілтранспептидаза 129 од/л; лужна фосфатаза 174 од/л. Після ретельного обстеження пацієнту було встановлено діагноз: «Стеатогепатит із внутрішньопечінковим холестазом із мінімальною активністю з трансформацією в цироз, фіброз F4 за METAVIR. Стан після лапароскопічного видалення жовчного міхура з приводу жовчнокам'яної хвороби. Хронічний стеатопанкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози. ЦД 2 типу, середнього ступеня тяжкості, компенсований». Було призначено таке лікування: Гептрал® 1000 мг внутрішньовенно краплинно 14 днів, Гептрал® таблетки 500 мг 2 р/день 2 міс; Креон® 50000 з основними прийомами їжі 3 р/день і 25000 під час проміжних прийомів їжі; пантопрозол внутрішньовенно краплинно; розчин електролітів внутрішньовенно.

Уже через 7 днів лікування в лабораторних аналізах спостерігалася явна позитивна динаміка: глюкоза 6,29 ммоль/л; загальний білок 73,3 ммоль/л; загальний білірубін 11,4 мкмоль/л; прямий білірубін 4,7 мкмоль/л; аланінамінотрансфераза 33,1 од/л; аспартатамінотрансфераза 26,0 од/л; γ -глутамілтранспептидаза 75 од/л; лужна фосфатаза 62 од/л.

Ключові моменти гепатотропної терапії

1. Печінка завжди є мішенню й учасником процесів порушення метаболізму (фактор ризику, вторинне ураження, ускладнення).
2. Корекція метаболічних розладів (ЦД, дисліпідемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця) неможлива без корекції порушеної функції печінки.
3. Структурно-функціональні порушення з боку печінки при метаболічних хворобах потребують усунення або зменшення вираженості.
4. У ролі базисних засобів для лікування НАЖХП та корекції метаболічних розладів може використовуватися гепатотропна терапія.
5. S-аденозилметіонін, або адеметіонін (Гептрал®), може розглядатися як один з основних засобів для корекції патологічних порушень у пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом при хронічних захворюваннях печінки.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



* У пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом.



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Быстрый результат при
лечении заболеваний печени^{2,3}

Скорость в действии – ощущение бодрости

Гептрал® быстро нормализует уровень
печеночных ферментов, снижает
симптомы усталости и утомляемости,
замедляет прогрессирование
хронического гепатита^{*, 1-4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; Гептрал 500 мг инъекции: № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021. **Состав.** 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые. **Показания.** Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутривенный холестаз беременных. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатинин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В₁₂). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипергаммониемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином В₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять иммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может начаться

с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутри):** рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно:** рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплексе с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения. Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Непользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. **Пациенты пожилого возраста.** Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы. **Побочные реакции.** Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о боли в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности,

не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 05.07.2019; и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018.

* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; * ВПХ – внутривенный холестаз.

Литература: 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Ther. p 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. Adefmetionine 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.

