



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкий результат, який можна побачити і відчути!

Гептрал® доведено швидко
та надовго** знижує рівень
печінкових проб та усуває втому
при захворюваннях печінки
з внутрішньопечінковим холестазом¹⁻⁴



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **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. **Проти-показання.** 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). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (C13C3), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, які містять триптофан. **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 ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час ліку-

вання з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. 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. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **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. **Підтримуюча терапія.** Застосовувати перорально (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. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. 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 можна застосовувати 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 15.10.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, для публікації в спеціалізованій медичній пресі.

** швидко — протягом 7 днів, надовго — ефект зберігається протягом 3 місяців.

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. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.

Стеатоз печінки і підшлункової залози: зв'язок і практичні аспекти замісної терапії



18-19 лютого 2021 року, у рамках післядипломної тренінг-програми для професійного вдосконалення лікарів «Мистецтво лікування», спеціалісти зі сфери охорони здоров'я мали можливість поліпшити свої знання стосовно практичних моментів контролю симптомів захворювань внутрішніх органів. На цьому заході було заслухано багато цікавих доповідей, одну з них – про взаємозв'язок між стеатозом печінки та підшлункової залози (ПЗ) – представила професор кафедри внутрішньої медицини № 2 та фтизіатрії Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олександра Юріївна Філіппова.

Ключові слова: стеатоз, стеатоз печінки, стеатоз підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), стеатогепатоз, лікування стеатозу, адеметонін



О.Ю. Філіппова

— Зміна способу життя населення, зокрема більш калорійне харчування на тлі зменшення фізичного навантаження, безумовно, згодом може призвести до розвитку метаболічного синдрому (МС), передусім у пацієнтів із політа коморбідною патологією.

Накопичені за останні роки клінічні та експериментальні дані дають можливість встановити зв'язок між МС та хворобами органів травлення. При цьому останні не лише беруть участь у патогенезі МС, а й самі стають органами-мішенями. Особливо такий взаємозв'язок і коморбідність перебігу прослідковуються між неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) і стеатозом печінки та ПЗ (Boga et al., 2020). Згадані патологічні зміни закономірно призводять до погіршення якості життя хворих, а також до підвищення рівня смертності пацієнтів із МС (Polukhina A.V. et al., 2018).

Патогенез і механізми розвитку

Тривалий час ураженню ПЗ у пацієнтів із МС не приділяли достатньої уваги. Однак проведені дослідження виявили, що поєднаний стеатоз печінки та ПЗ спостерігається у 2/3 пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) і може використовуватися як ранній маркер МС в цій категорії хворих. Частота стеатозу ПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу, за результатами різних досліджень, становить до 40%, тоді як стеатогепатоз печінки розвивається в майже 80% хворих на ЦД 2 типу.

Клініко-функціональним станом ПЗ в разі МС є дисметаболическа панкреатопатія (Mathur A. et al., 2007; Patel N.S. et al., 2013). F.G. Toledo та співавт. встановили, що пацієнти з ЦД 2 типу та стеатозом ПЗ і НАЖХП мають вираженіші метаболічні порушення, важчу дисліпідемію і вищий рівень маркерів запалення: інтерлейкіну (ІЛ)-6 і фактора некрозу пухлин (ФНП)-α, ніж пацієнти

без стеатозу (Toledo F.G. et al., 2006). 2010 року в ще одному дослідженні був встановлений прямий зв'язок між НАЖХП і жирною хворобою ПЗ та показано, що внутрішньолобулярне й тотальне ожиріння ПЗ (стеатоз) достовірно залежить від активності стеатогепатиту ($p=0,02$ і $p=0,03$) (Van Geenen E.J. et al., 2010). Нарешті Lee та Wu у своїх дослідженнях виявили, що стеатоз ПЗ в пацієнтів із ЦД 2 типу проявляється надмірною жирною інфільтрацією органа, НАЖХП та ожирінням на тлі відсутності зловживання алкоголем (Lee J.S. et al., 2009; Wu W.C., 2013).

Численні дослідження свідчать про асоціацію стеатозу ПЗ та печінки. Порушення процесів елімінації вільних жирних кислот та їх накопичення в органі призводять до розвитку ліпотоксичності. Згодом виникає інсуліно-резистентність, запускаються процеси перекисного окислення ліпідів та оксидативного стресу, які підтримують запалення і спричиняють загибель клітин унаслідок апоптозу та некрозу (Lingvay I. et al., 2009).

Епідеміологічні та проспективні дослідження описують поширеність стеатозу ПЗ на рівні 16-35%. Накопичення ектопічного жиру в ПЗ може спровокувати хронічне запалення через дисбаланс адипоцитокінів, в яке залучаються ацинарні та β-клітини ПЗ. Цей механізм може призвести до ендокринної та екзокринної дисфункції ПЗ та ініціювати канцерогенез (Ramkissoon R. et al., 2019).

Клінічні прояви

Клінічні прояви стеатозу печінки та ПЗ доволі неспецифічні. Найчастішими симптомами хронічних захворювань гепатобіліарної системи є втома, розлади настрою, когнітивна дисфункція та порушення сну. В основі цих скарг лежать зміни печінково-мозкових

комунікацій, зумовлені запальним процесом у печінці. У результаті змінюється активність центральної нервової системи, що й зумовлює поведінкові розлади.

Проявами стеатозу ПЗ в пацієнтів із ЦД 2 типу і/або порушенням толерантності до глюкози можуть бути (Gullo L. et al., 2006; Mathur A. et al., 2007):

- **Больовий синдром** — виникає у 18,6-24,3% пацієнтів і за характеристиками нагадує хронічний панкреатит, однак є менш виразним.
- **Диспепсичні явища** — виникають у 45-46% хворих і можуть свідчити про розвиток екзокринної недостатності ПЗ (ЕНПЗ).
- **Метаболічні зміни** — індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², дисліпідемія, гіперглікемія, зниження рівнів ліпази у крові, підвищення концентрації гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП) та зменшення вмісту фекальної еластази.

Діагностика

Зміни під час лабораторно-інструментальної діагностики НАЖХП добре відомі клініцистам, серед них:

1. Підвищення рівнів маркерів цитолізу аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) на тлі співвідношення АСТ/АЛТ < 1 (спостерігається не завжди).
2. Підвищення рівня ГГТП в разі приєднання холестазу.
3. Підвищення рівня білірубіну (рідко).
4. Гіперліпідемія, переважно через підвищення рівня тригліцеридів, ніж загального холестерину.
5. Гіперглікемія.
6. Помірна гепатомегалія, ознаки жирової дистрофії та підвищення ехогенності печінкової тканини за даними ультразвукового дослідження (УЗД) та комп'ютерної томографії (КТ).
7. Ознаки стеатозу та фіброзу під час стеатометрії та/або еластографії.
8. Стеатоз за даними гістологічного дослідження біоптату печінки.

У разі захворювань печінки, депресії та запалення виявляють зменшення рівня S-аденозилметіоніну (SAdMe) та індексу метилювання (ІМ), що відображено на рисунку 1.

Таким чином, визначення рівня SAdMe в крові може служити потенційним біомаркером хвороб печінки, а препарати з цією амінокислотою (Гептрал®) — потенційними засобами для лікування гепатобіліарних хвороб.

Діагностичний алгоритм за підозри на стеатоз ПЗ має охоплювати оцінку екзокринної функції ПЗ та інструментальні дослідження для виявлення структурних змін паренхіми.

Якщо в пацієнта наявні симптоми порушення травлення або мальабсорбції поживних речовин, треба розглянути такі діагностичні опції:

1. Оцінка нутритивного статусу.
2. Тест на фекальну еластазу (¹³C-тригліцеридний дихальний тест або коефіцієнт поглинання жиру).
3. УЗД ПЗ, на стеатоз якої може вказувати нерівномірне підвищення ехогенності залози, що поєднується з невідповідністю внутрішньої структури органа (зменшення внутрішньої зернистості) і розмиттям контурів (Glaser J. et al., 2000).
4. КТ ПЗ, яке дає можливість виявити жирові прошарки в структурі органа. Частіше спостерігають поширений характер стеатозу у вигляді ослаблення сигналу і, рідше, — «локальні форми», які потребують диференційної діагностики з вогнищевим ураженням ПЗ.
5. Магнітно-резонансна томографія ПЗ може виявити збільшення розмірів та гомогенні зміни структури органа.
6. Пункційна біопсія ПЗ.

Лікування

Лікування ПЗ полягає в призначенні замісної терапії. Згідно із заснованими на доказах рекомендаціями Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації з діагностики і лікування хронічного панкреатиту, препаратом вибору для корекції ЕНПЗ є ферментні лікарські засоби у вигляді мінімікросфер розміром ≤ 2 мм.

Було показано, що мінімікросфери діаметром 1,0-1,2 мм евакуюються зі шлунку одночасно з їжею, тому й мають вищу терапевтичну ефективність проти мікросфер розміром 1,8-2,0 мм. Єдиним на сьогодні препаратом, що містить мінімікросфери розміром 1,0-1,2 мм, є Креон®. Препарат випускається у 2 зручних дозуваннях: 25 000 Од (300 мг панкреатину) та 10 000 Од (150 мг панкреатину), які забезпечують зручність підбору ефективної дози в кожному окремому клінічному випадку.

У дослідженні P. Kühnelt та співавт. порівнювали ефективність лікування ферментним препаратом із розміром частинок 1,0-1,2 мм (Креон®) і 1,8-2,0 мм (Kühnelt P., Mundlos S. et al., 1991). Було встановлено, що ефективність панкреатину з розміром частинок 1,0-1,2 мм, оцінена за допомогою кумулятивної екскреції ¹⁴CO₂ у пацієнтів з екзокринною недостатністю ПЗ, на 25% перевищувала таку препарату з розміром частинок 1,8-2,0 мм. Це насамперед зумовлено швидкістю настання терапевтичного ефекту дії препарату Креон® (Löhr J.M. et al.,

Продовження на стор. 32.

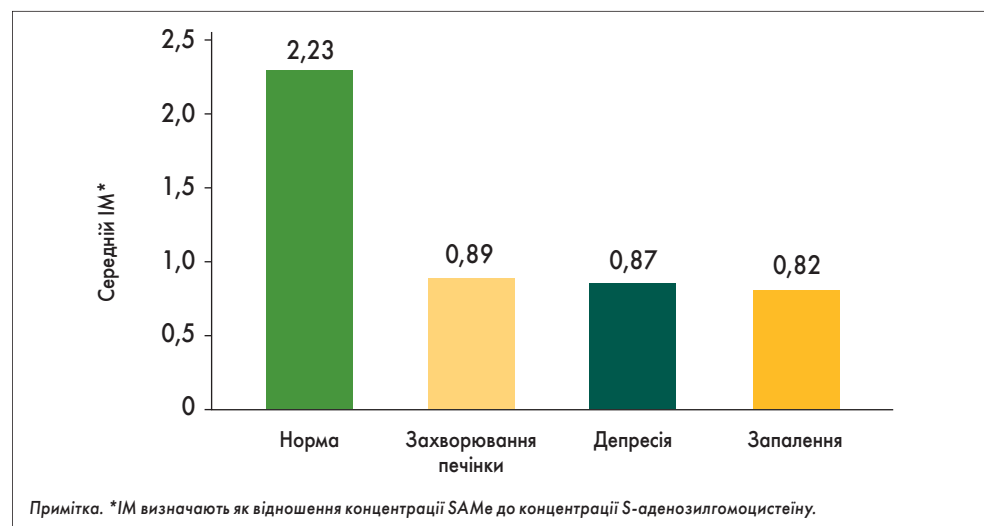


Рис. 1. Зміна ІМ при різноманітних патологічних процесах

Стеатоз печінки і підшлункової залози: зв'язок і практичні аспекти замісної терапії

Продовження. Початок на стор. 31.

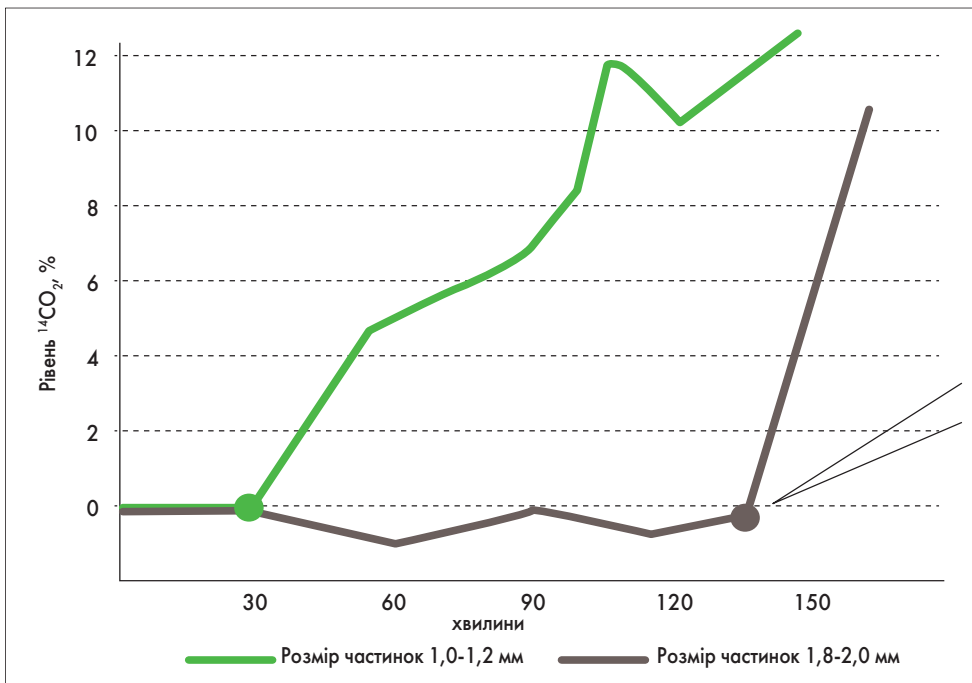


Рис. 2. Криві екскреції $^{14}\text{CO}_2$ пацієнта, який приймав препарат А (1,0-1,2 мм) і препарат В (1,8-2,0 мм). Зображені дані після віднімання значень, отриманих під час тесту без ферментної терапії (адаптовано з Kühnelt P., Mundlos S. та співавт., 1991)

2017). На рисунку 2 показано, як відбувався процес екскреції $^{14}\text{CO}_2$ пацієнта на тлі прийому препарату А (1,0-1,2 мм) і препарату В (1,8-2,0 мм).

Таким чином, старт перетравлення ліпідів ферментним препаратом А (1,0-1,2 мм) настає вже через 30 хв після прийому, тобто на 90 хв раніше, ніж у разі прийому препарату з розміром частинок 1,8-2,0 мм, що й забезпечує на 25% вищу клінічну ефективність препарату Креон®, якщо порівняти з іншими засобами для замісної ферментної терапії.

Для максимального нівелювання симптоматики і швидкої нормалізації нутритивного статусу пацієнта важливо призначати адекватні дози ферментних препаратів. Так, у разі призначення капсул Креон® 25000 треба приймати по 2 капсули під час кожного основного прийому їжі (сніданок, обід і вечеря) та по 1 капсулі на кожен перекус.

Інші терапевтичні опції полягають у корекції дієти (прийом їжі малими порціями) та усуненні дефіциту мікроелементів. Жири в разі ЕНПЗ обмежувати зазвичай не рекомендують, за винятком тяжких стадій і за неефективності попереднього лікування.

Замісна терапія при НАЖХП спрямована на відновлення достатнього рівня адеметіоніну, дефіцит якого призводить

до патологічних змін структури печінки та симптомів втоми.

Патогенетичну основу наслідків дефіциту адеметіоніну відображено на рисунку 3.

Таким чином, дефіцит адеметіоніну зрештою призводить до прогресування хронічних дифузних захворювань печінки.

Дія адеметіоніну при НАЖХП і хворобах метаболізму зумовлена (Mato J.M. et al., 2007; Lieber C.S. et al., 2002) такими ефектами:

- **антиоксидантним** – за рахунок збільшення рівня глутатіону;
- **протизапальним** – шляхом супресії ФНП- α та індукції синтезу ІЛ-10;
- **антиатерогенним** – зумовлений регуляцією метаболізму ліпідів;
- **захисним** – у його основі лежить пригнічення апоптозу;
- **антифібротичним**.

Варто зазначити, що курс прийому препарату Гептрал® може забезпечити довготривалий антиатерогенний, захисний та антифібротичний впливи.

Описані механізми дії адеметіоніну впливають на перебіг метаболічно-асоційованих захворювань печінки та супроводжуються:

1. Поліпшенням клінічної картини: усуненням втоми, депресії, стабілізацією настрою.



Рис. 3. Наслідки дефіциту адеметіоніну (Anstee, 2012; Губергриц Н.Б., 2014)

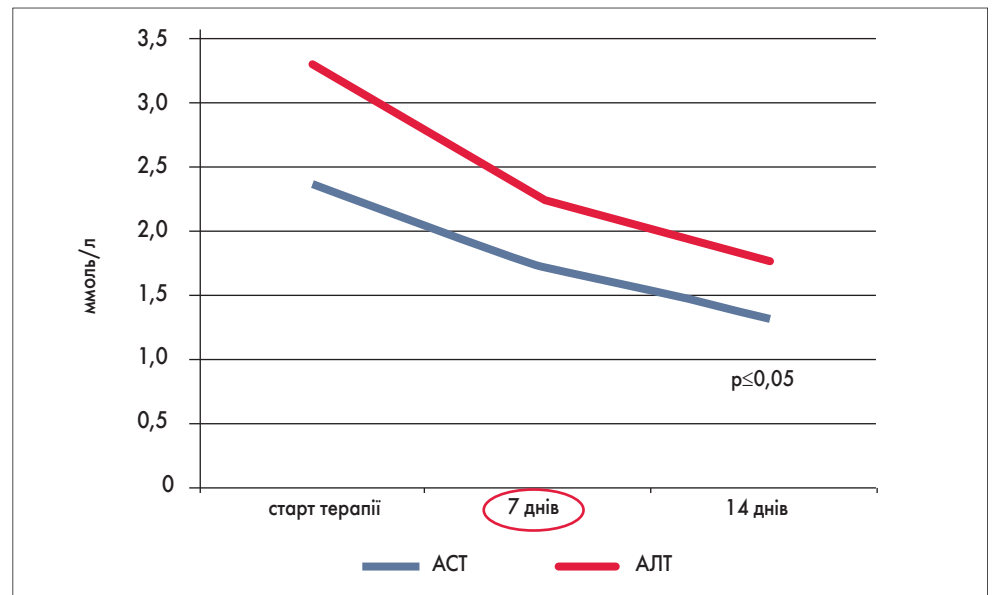


Рис. 4. Динаміка АЛТ і АСТ на 7-й і 14-й день терапії адеметіоніном (Frezza et al., 1990)

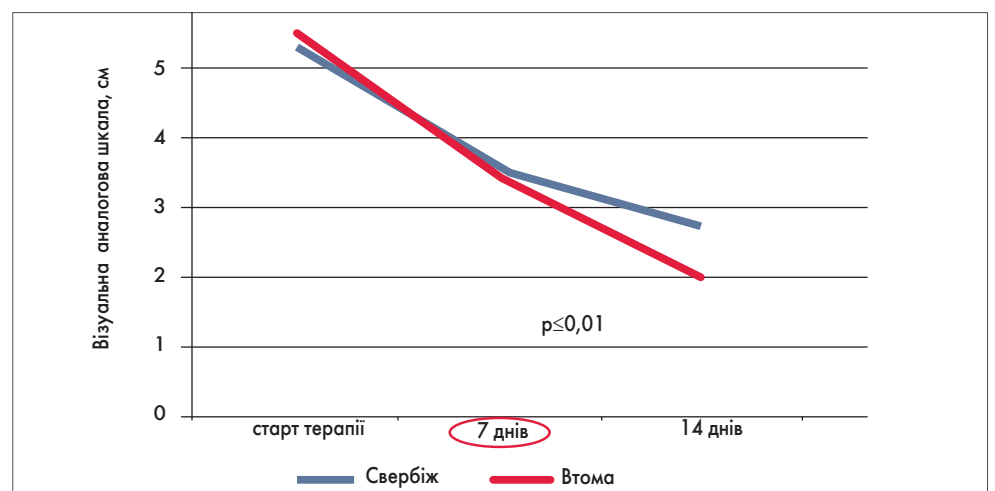


Рис. 5. Динаміка симптомів внутрішньопечінкового холестазу (свербіж і втома) на 7-й і 14-й день терапії адеметіоніном (Frezza et al., 1990)

2. Нормалізацією або поліпшенням біохімічних показників: ГГТП, АЛТ, АСТ, ТГ, ліпопротеїнів низької щільності.

2. Поліпшенням ультразвукових і гістологічних критеріїв: зменшенням ступеня стеатозу, запальної активності, фіброзу.

Ефективність адеметіоніну, і зокрема препарату Гептрал®, вивчалася в низці клінічних досліджень. Так, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 220 пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки та внутрішньопечінковим холестазом оцінювали вплив адеметіоніну на прояви втоми та біохімічні показники цитолізу. У результаті було виявлено, що пероральний прийом адеметіоніну в дозі 1600 мг 1 р./добу супроводжувався зниженням втоми, оціненою за візуальною аналоговою шкалою (ВАЗ) в 1,6 раза вже на 7-й день лікування. Крім того, спостерігалася позитивна динаміка показників цитолізу та втоми, що відображено на рисунках 4 і 5 (Frezza et al., 1990).

У ще одному проспективному дослідженні ефективності адеметіоніну в пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом на тлі НАЖХП оцінювали вплив препарату Гептрал® на показники АЛТ та АСТ (Барановський та співавт., 2010). Було продемонстровано, що рівні АЛТ і АСТ в сироватці крові нормалізувалися у 86,2% пацієнтів 1-ї групи через 10 днів лікування (Гептрал® 1200 мг/добу) і у 81,5% пацієнтів 2-ї групи через місяць лікування (Гептрал® 800 мг/добу). Отриманий ефект зберігався впродовж 2 міс після закінчення лікування.

Систематичний огляд, здійснений К.Л. Райхельсон та співавт., охопив 16 робіт (n=3238), присвячених застосуванню адеметіоніну при захворюваннях печінки та його впливу на динаміку слабкості. У результаті було встановлено, що адеметіонін, незалежно від шляху введення, є ефективним у лікуванні патологічної втоми у пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) при різних захворюваннях печінки за умови як короткострокового, так і тривалого застосування. Крім того, автори припустили, що адеметіонін має дозозалежний ефект, який здатний зберігатися навіть після закінчення курсу терапії.

Отже, Гептрал® можна застосовувати як препарат вибору для корекції порушень функції печінки при МС в пацієнтів із ВПХ на тлі ЦД 2 типу, оскільки ефективність цього препарату підтверджена експериментальними та клінічними дослідженнями. Гептрал® 500 мг доступний у двох лікарських формах, тому його можна успішно використовувати у вигляді степ-терапії: спочатку внутрішньовенно крапельно або внутрішньом'язево в дозі 500-1000 мг (1-2 флакони) на добу протягом 14 днів із наступним переходом на пероральну форму в дозі 1000-1500 мг (2-3 таблетки) на добу впродовж ≥ 8 тижнів. Це може забезпечити ефективність терапії та належний комплаєнс. Довгостроковий ефект і оптимальний профіль безпеки дають можливість використовувати Гептрал® таблетки, ін'єкції 500 мг у складі комплексної терапії, що особливо важливо для пацієнтів із поліморбідною патологією.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

